Die Naturwissenschaften

Wochenschrift für die Fortschritte der reinen und der angewandten Naturwissenschaft

herausgegeben von

ARNOLD BERLINER

Unter besonderer Mitwirkung von **H. BRAUS** in Würzburg

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9.

Heft 34. (Seite 713—728.) **24. August 1923.** **Elfter Jahrgang**

INHALT:

Ist die Hydrolyse der Eiweißkörper Pepsin und Trypsin als homogene Reaktion aufzufassen? Von *John H. Northrop, New York.* S. 713.

Über Mutterkorn. Von *A. Stoll, Basel.* (Schluß) S. 720.

Zuschriften und vorläufige Mitteilungen.

Ein Vorschlag zur Raumfrage. Von *Rud. Seeliger, Hagen (Westf).* S. 725.

Das Versagen der Mechanik in der Quantentheorie. Von *A. Landé, Tübingen.* S. 725.

Botanische Mitteilungen. S. 726—727.

Transpiration und Wasserökologie nordwestdeutscher Heide- und Moorpflanzen. Biologische Untersuchungen über die Peronosporakrankheit.

Astronomische Mitteilungen. S. 727—728.

Mitteilungen der Universitätssternwarte Innsbruck. Die Funkentelegraphischen Zeitsignale.

Verlag von Julius Springer in Berlin W9

Soeben erschien:

Die neueren chemotherapeutischen Präparate aus der Chininreihe

(Optochin, im besonderen Eukupin und Vuzin)

und aus der Akridinreihe

(Trypaflavin, Rivanol)

Eine kritische Besprechung des bisherigen Erfolges und der Grundlagen der Therapie

Von

Ernst Laqueur

Direktor des pharmakologischen Instituts Amsterdam

Unter Mitwirkung von

A. Grevenstuk
Assistent a. pharmakologischen Institut Amsterdam

A. Sluyters
I. Assistent am pharmakolog. Institut Amsterdam

L. K. Wolff
I. Assistent am hygienischen Institut Amsterdam

(Sonderabdruck aus „Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde" 23. Band)

(II, 92 S.) — GZ. 3

Die Naturwissenschaften

erscheinen in wöchentlichen Heften und können durch den Buchhandel, die Post oder auch von der Verlagsbuchhandlung bezogen werden.

Manuskripte, Bücher usw. an

Die Naturwissenschaften, Berlin W 9, Linkstr. 23-24

erbeten.

Preis der Inland-Anzeigen: Ganzseiten-Grundzahl (GZ.): 140.

Kleine Anzeigen: Grundzahl (GZ.) 0,35 für die einspaltige Millimeter-Zeile.

Für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. — Bei Wiederholungen Nachlaß.

Ausland-Anzeigenpreise werden auf direkte Anfrage mitgeteilt.

Klischee-Rücksendungen erfolgen zu Lasten des Inserenten.

Buchhändler-Schlüsselzahl am 15. August 1923: 700 000.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9, Linkstr. 23/24.

Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050-53. Telegrammadr.: Springerbuch. Reichsbank-Giro-Konto. — Deutsche Bank Berlin, Depositen-Kasse C.

Postscheck-Konten { für Bezug von Zeitschriften: Berlin Nr. 201 20 Julius Springer, für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

Bezugspreis f. September

Der Verlag sieht sich infolge der unaufhaltsam fortschreitenden Teuerung gezwungen, den Postbezugspreis der „Naturwissenschaften" für den Monat September im Einverständnis mit der Postverwaltung als „freibleibend" zu bezeichnen. Tritt die Notwendigkeit ein, den Preis zu erhöhen, so wird der Unterschiedsbetrag zwischen dem an die Post bezahlten und dem neuen Preise unmittelbar von unseren Beziehern erbeten werden.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN

Chemie der Enzyme

Von

Professor **Hans Euler**

Professor der Chemie an der Universität Stockholm

Zweite, nach schwedischen Vorlesungen vollständig umgearbeitete Auflage

1. Teil: Allgemeine Chemie der Enzyme. Mit 32 Textfiguren und 1 Tafel. (XI, 308 S.) 1920. GZ. 21, geb. GZ. 24

2. Teil: Spezielle Chemie der Enzyme. 1. Abschnitt: **Die hydrolysierenden Enzyme der Ester, Kohlehydrate und Glukoside.** Mit 44 Textfiguren. (X, 314 S.) 1922. GZ. 21

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben, mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht, den Verkaufspreis. Über den zurzeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Elfter Jahrgang. 24. August 1923. Heft 34.

Ist die Hydrolyse der Eiweißkörper Pepsin und Trypsin als homogene Reaktion aufzufassen*)?

Von John H. Northrop, New York.

(Aus den Laboratorien des Rockefeller-Instituts für medizinische Untersuchungen.)

Das Studium der Enzyme im allgemeinen und der proteolytischen Enzyme im besonderen hat zu Ergebnissen geführt, welche mehr oder weniger von den Resultaten abweichen, die für eine ideale, katalytische, monomolekulare Reaktion zu erwarten sind. Die Unstimmigkeiten im Falle des Pepsins und Trypsins können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Für ideal monomolekulare Reaktion in Gegenwart eines Katalysators zu erwartende Resultate.	*Experimentelle Resultate.*
A. Bei konstanter Substratkonzentration.	
1. Die zur Spaltung einer gegebenen Substanzmenge notwendige Zeit ist umgekehrt proportional der Konzentration des Katalysators.	1. Die notwendige Zeit ist in einem Falle der Konzentration des Enzyms umgekehrt proportional, in einem anderen Falle nicht.
2. Die Menge des in einer gegebenen Zeit gespaltenen Substrats ist der Konzentration des Katalysators proportional[1]).	2. Die Menge des gespaltenen Substrats ist der Konzentration des Enzyms nicht proportional. In gewissen Fällen ist die Menge des gespaltenen Substrats der Quadratwurzel der Enzymmenge proportional.
B. Bei konstantem Enzym.	
3. Die zur Spaltung eines bestimmten prozentualen Anteils des Substrats notwendige Zeit ist unabhängig von der Substratkonzentration.	3. Die notwendige Zeit ist nicht unabhängig von der Substratkonzentration und kann unter bestimmten Umständen der Substratkonzentration proportional sein.
4. Die *Menge* des in einer gegebenen Zeit gespaltenen Substrats ist direkt proportional der Substratkonzentration.	4. Die gespaltene Menge ist nicht direkt proportional der Substratkonzentration und kann von ihr unabhängig sein.
5. Das erreichte End-Gleichgewicht wird durch die Gegenwart des Katalysators nicht beeinflußt.	5. Dieser Punkt ist experimentell nicht geklärt.
6. Eine unendlich kleine Menge des Katalysators kann eine unendlich große Menge des Substrats spalten.	6. Eine begrenzte Menge des Enzyms kann nur eine begrenzte Menge des Substrats spalten. Der Umfang der Reaktion ist merklich von der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung abhängig.

*) Die Schriftleitung verdankt die Übersetzung aus dem Original Herrn Prof. Dr. *Martin Jacoby*, Berlin, Krankenhaus Moabit.

[1]) Das ist nur zutreffend, wenn der prozentuale Anteil des gespaltenen Substrats klein ist.

Die Tabelle zeigt, daß die Kinetik der Pepsin- und Trypsinverdauung mit den Resultaten, die nach der klassischen Theorie der homogenen Katalyse zu erwarten sind, in keiner Weise praktisch übereinstimmt. Solche Resultate haben manche Forscher zu dem Schluß geführt, daß Enzymreaktionen nicht homogen sind, sondern heterogen, und daß die gelegentliche Übereinstimmung mit den Gesetzen der homogenen Reaktionen auf Zufall beruht. Diesen Standpunkt hat *Bayliss* (16) klar vertreten. Ohne Zweifel bestehen Analogien zwischen Eigentümlichkeiten von Enzymreaktionen und Reaktionen von unzweifelhaft heterogenem Charakter, wie z. B. *Bredig* und *Armstrong* gezeigt haben. *Arrhenius* (1), *Michaelis* (2), *Euler* (3) und *Tammann* (4) haben andererseits angenommen, daß die Enzymreaktionen homogen sind, während die Unstimmigkeiten durch verschiedene sekundäre Reaktionen verursacht werden, welche nicht auf Rechnung der einfachen monomolekularen Formel zu setzen sind und daß bei Berücksichtigung dieser Reaktionen die Experimente dem Massenwirkungsgesetz folgen. Diese Auffassung ist entschieden insofern von Vorteil, als man so zu einer Hypothese mit einer bestimmten, mathematischen Formel auf einer einfachen theoretischen Basis gelangen kann. Die Schwierigkeiten entstehen dadurch, daß die gewöhnlich angewandten Gleichungen mehrere Konstanten enthalten, so daß die Übereinstimmung zwischen den berechneten und den beobachteten Resultaten sehr an Wert verliert. Das hängt damit zusammen, daß die meisten Arbeiten sich mit der Kinetik der Reaktion beschäftigen. Bekanntlich bereiten die kinetischen Reaktionen experimentell die größten Schwierigkeiten. Zum Beispiel ist die Theorie der Kinetik der Zuckerhydrolyse, trotzdem sie lange Jahre durch zahlreiche Forscher studiert worden ist, noch ganz unvollkommen. Man wird daher besser an das Problem herankommen, wenn man die Reaktion des Enzyms mit Substanzen studiert, welche von ihm nicht gespalten werden. Schon lange ist es bekannt, daß eine Eiweißlösung, welche durch Pepsin oder Trypsin hydrolysiert worden ist, Substanzen enthält, welche die Wirkungen des Enzyms hemmen. Wahrscheinlich verbinden sich die Hemmungssubstanzen mit dem Enzym. Es wurde daher die Reaktion zwischen der Hemmungssubstanz und dem Enzym studiert. Die Versuche zeigten, daß, wenn das Enzym und

die Eiweißlösung sorgfältig gereinigt waren, die Zeit, welche notwendig ist, um kleine Änderungen der Viskosität oder der Leitfähigkeit des Eiweißkörpers durch die Einwirkung des Enzyms herbeizuführen, umgekehrt proportional der Konzentration des Enzyms ist. Das ist eine rein experimentelle Tatsache. Es kann daher die Quantität des vorhandenen aktiven Enzyms als umgekehrt proportional der Zeit angesehen werden, welche notwendig ist, um eine willkürlich geringe Änderung in der Leitfähigkeit oder Viskosität einer Gelatinelösung unter konstanten Bedingungen (Temperatur, p_H usw.) herbeizuführen. Es wurden konzentrierte Lösungen der Hemmungssubstanz oder von Substanzen, welche durch Enzymhydrolyse einer Eiweißlösung gewonnen waren, hergestellt. Die Substanz ist leicht dialysabel und es besteht daher kein Grund zu der Annahme, daß sie sich nicht in wahrer Lösung befindet. Auch Trypsin geht durch eine Collodiummembran mit beträchtlicher Geschwindigkeit, so daß es sich auch ebenso wie die Hemmungssubstanz wie eine echt lösliche Substanz verhält.

Einfluß der Reihenfolge der Mischung. Beweis der Reversibilität der Reaktion.

Wenn man die Reaktion als eine homogene Massengleichgewichtsreaktion auffassen will, ist es notwendig, zu zeigen, daß sie schnell und vollständig reversibel ist. Heterogene Reaktionen sind dagegen gewöhnlich nicht ohne weiteres reversibel. Tabelle I vergleicht die Resultate, die man erhält, wenn man die Hemmungssubstanz mit Trypsin in einem kleinen Volumen Wasser mischt und dann verdünnt, mit den Resultaten,

Tabelle I.

Einfluß der Art der Zufügung der Hemmungssubstanz

	Notwendige Zeit für 1% Hydrolyse	% der Inaktivierung
Trypsin allein (Kontrolle).		
1) 25 ccm Gelatine + 1 ccm Trypsin	0,16	0
2) (25 ccm Gelatine + 1 ccm Hemmungssubstanz) + 1 ccm Trypsin	0,21 0,22	26
3) 25 ccm Gelatine + 2 ccm (Mischung 1 ccm Trypsin + 1 ccm Hemmungssubstanz)	0,22 0,22	28
Kohle.		
1) (10 ccm Gelatine + 1 ccm Wasser) + 0,2 ccm Trypsin—Kontrolle	0,41	0
2) (10 ccm Gelatine + 1 ccm Kohlesuspension) + 0,2 ccm Trypsin.	0,40	0
3) 10 ccm Gelatine + (1 ccm Kohlesuspension + 0,2 ccm Trypsin)	3,00	87

die man erzielt, wenn man das Trypsin in verdünnter Lösung mit der Hemmungssubstanz mischt.

Die Versuche zeigen, daß bei Anwendung der aus Eiweißkörpern dargestellten Hemmungssubstanz das Endresultat immer dasselbe ist. Die Reaktion zwischen den zwei Substanzen muß daher reversibel sein, weil, wie wir unten sehen werden, die Menge des gebundenen Trypsins deut-

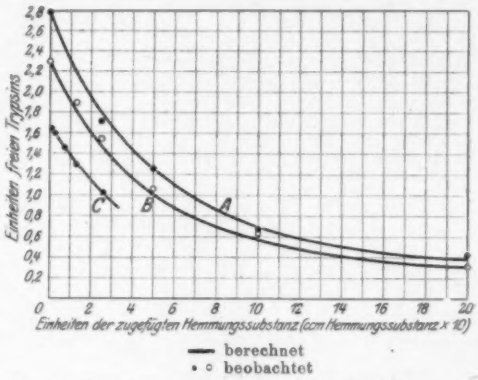


Fig. 1. Wirkung der Zufügung steigender Mengen von Hemmungssubstanz zu Trypsinlösungen verschiedener Stärke. Die ausgezogenen Kurven sind berechnete Werte und die Punkte stellen die beobachteten Einheiten von anwesendem, wirksamen Trypsin dar.

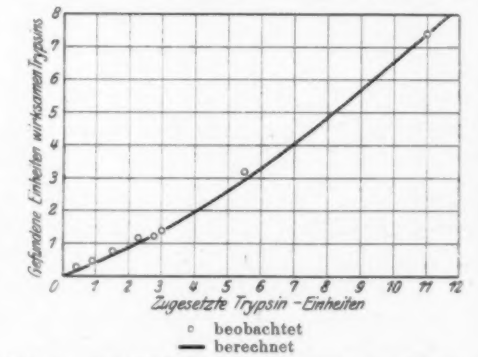


Fig. 2. Der Einfluß der Gesamtmenge des Trypsins auf die Inaktivierung, die durch 5 Hemmungseinheiten bewirkt wird. Steigende Mengen Trypsins werden zu Reihen von Röhrchen hinzugefügt, von denen jedes 25 ccm Gelatinelösung und 5 Hemmungseinheiten enthält. Gleichzeitig wird unter denselben Versuchsbedingungen eine Reihe ohne Hemmungssubstanz angesetzt.

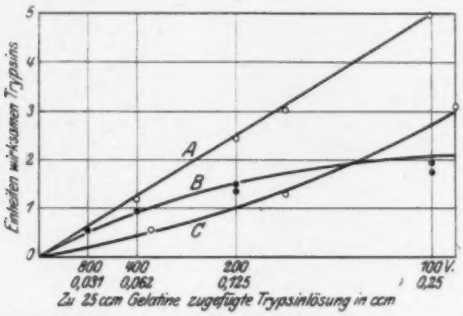
lich durch Änderung des Volumens geändert wird. Die mit Kohle erhaltenen Resultate sind davon ganz verschieden. Hier ist die Verbindung sehr viel vollständiger, wenn die Kohle zu konzentrierten Trypsinlösungen hinzugefügt wird, wie *Hedin* (5) gefunden hat. Die Verbindung mit Kohle ist daher nicht leicht reversibel. Die obigen Experimente zeigen daher nach meiner

Meinung klar, daß die Reaktion zwischen dem Enzym und der Hemmungssubstanz eine homogene Gleichgewichtsreaktion ist.

Fig. 1, 2 und 3 zeigen die Resultate, welche man erhält, wenn man die Menge der Hemmungssubstanz oder die Konzentration des Enzyms ändert und wenn man eine Mischung des Enzyms und der Hemmungssubstanz verdünnt (6). Die ausgezogenen Kurven sind in jedem Falle aus den Punkten gebildet, die aus dem Massenwirkungsgesetz zu berechnen sind unter Anwendung der folgenden Formel:

$$\text{Enzym} + \text{Hemmungssubstanz} \rightleftarrows \text{Enzym} - \text{Hemmungssubst}$$

Ferner ist anzunehmen, daß nur das freie Enzym wirksam ist.



A Reines Trypsin, verdünnt mit Wasser.
B Trypsin-Hemmungssubstanz, verdünnt mit Wasser.
C Trypsin-Hemmungssubstanz, verdünnt mit Lösung von Hemmungssubstanz.

V = Volumen der Lösung, die 1 ccm Trypsin enthält.
— berechnete Werte.
° } beobachtete Werte.

Fig. 3. Der Einfluß der Gegenwart von Hemmungssubstanz auf die Konzentrations-Wirksamkeits-Kurve des Trypsins. Curve *A*, „reines" Trypsin verdünnt mit Wasser. Kurve *B*, Mischung von Trypsin und Hemmungssubstanz, verdünnt mit Wasser. Das Verhältnis von Trypsin zur Hemmungssubstanz ist daher konstant. Kurve *C*, Mischung von Trypsin und Hemmungssubstanz, verdünnt mit einer Lösung von Hemmungssubstanz von derselben Konzentration, wie sie in der Trypsinlösung vorhanden war. Die Konzentration der Hemmungssubstanz ist daher in diesem Versuch konstant.

Es ist ersichtlich, daß in jedem Falle die experimentellen Resultate mit den berechneten Werten bis auf 5 % übereinstimmen. Die Abweichung ist nicht größer als der Versuchsfehler. Diese Versuche wurden wiederholt mit Pepsin und Trypsin und dem „Antitrypsin" des normalen Serums. Immer wurden dieselben Resultate erhalten. Weiterhin wurde gefunden, daß die durch die oben wiedergegebene Formel verlangte Beziehung die einzige ist, welche für alle Versuche anwendbar ist. Der zumeist ausgeführte Versuch, in dem allein die Konzentration der Hemmungssubstanz variiert wird (Fig. 1), gibt keine entscheidenden Resultate. Zum Beispiel wurde gefunden, daß die Kurve mit gleicher Genauigkeit in Einklang gebracht werden kann mit der Adsorptionsformel, einer bimolekularen Formel, wie mit der oben angewandten Formel. Berücksichtigt man jedoch alle Versuche, so ist das nicht der Fall.

Diese Versuche zeigen, daß die experimentellen Tatsachen, die man beim Studium der Reaktion zwischen Trypsin oder Pepsin und den Hemmungssubstanzen erhält, vollkommen nach dem Massenwirkungsgesetz erklärt werden können. Die Tatsache, daß die Formel zwei Konstanten enthält, beeinträchtigt natürlich die Sicherheit des Beweises. Berücksichtigt man jedoch die Vollkommenheit der Übereinstimmung und den breiten Umfang der experimentellen Bedingungen, so erscheint es nicht berechtigt, die Übereinstimmung als zufällig anzusehen. *Euler* (3) hat denselben Schluß beim Studium der Invertasewirkung gezogen.

Die obige Erklärung kann jetzt auf die Kinetik der Reaktion angewandt werden, und es ist überraschend, wieviele der Unstimmigkeiten mit der Annahme der monomolekularen Formel vorausgesagt und berechnet werden können[2]). Wie oben dargelegt wurde, wird die Hemmungssubstanz aus dem Eiweißkörper durch die Wirkung des Enzyms gebildet. Wenn man also nicht sorgsam sowohl die Eiweißlösung wie die Enzymlösung reinigt, können beide schon Hemmungssubstanz enthalten. Wenn die Enzymlösung die Substanz enthält, findet man, daß der Grad der Verdauung weniger schnell als die Enzymkonzentration zunimmt. Das ist verwirklicht in Fig. 3, Kurve *B*. Daraus folgt, daß, je konzentrierter die Lösung ist, desto weniger freies und infolgedessen wirksames Enzym vorhanden ist. Wenn dagegen die Eiweißlösung Hemmungssubstanz enthalten sollte, sind die Resultate gerade umgekehrt, und man findet, daß der Grad der Verdauung viel schneller als die Enzymkonzentration

[2]) Die theoretische Formel für die Reaktion zwischen je zwei Molekülen ist $dS/dt = KES$, wenn E die Enzymkonzentration und S die Substratkonzentration bedeutet. Wenn das Enzym als ein idealer Katalysator aufgefaßt wird, ist E konstant und die Gleichung wandelt sich in die einfache monomolekulare Formel um. Man kann jedoch zeigen, daß E in zwei Fällen nicht konstant ist, sondern während der Reaktion abnimmt: 1. wenn das Enzym sich ständig mit den Produkten der Reaktion verbindet und 2. wenn spontane Zersetzung des Enzyms eintritt. E ist dann keine Konstante, sondern muß dann als eine Funktion sowohl von E wie von X bezeichnet werden. Die Beziehung von E zu X, den Produkten der Hydrolyse, ist aus den eben beschriebenen Versuchen bekannt. Wenn die Versuchsbedingungen so gewählt sind, daß man die Spontaninaktivierung vernachlässigen kann, so ist es möglich, wie wir oben gezeigt haben, für den Einfluß der Reaktionsprodukte zu einer Übereinstimmung zwischen den Versuchen und den Voraussetzungen der Theorie zu gelangen. Richtet man andererseits die Versuchsbedingungen so ein, daß die prozentuale Inaktivierung des Enzyms durch die Produkte gering ist, dann kann E als eine Funktion von T ausgedrückt werden, und die Versuche stimmen wieder mit der Theorie überein, obwohl die Resultate gänzlich verschieden sind, die unter den obigen Bedingungen erhalten worden sind.

zunimmt. Das folgt aus den Resultaten, die in Fig. 2 und Kurve *C* der Fig. 3 wiedergegeben sind, welche zeigen, daß, je kleiner die Menge des Enzyms, desto größer der prozentuale Anteil des inaktivierten Enzyms. Mit anderen Worten, wenn die Konzentration der Hemmungssubstanz konstant ist, aber die totale Konzentration des Enzyms sich ändert, etwa von 4 zu 1, so findet man, daß die Konzentration des freien Enzyms und damit im Zusammenhang der Grad der Verdauung mehr als viermal so viel beträgt. Das sind einige der kleinen Unstimmigkeiten, welche auf demselben Wege erwartet und voraus berechnet werden können.

Die Versuche können auch als eine experimentelle Bestätigung der Arrheniusschen Ableitung der Schützschen Regel angesehen werden. *Arrhenius* führte aus, daß, wenn man annimmt, daß durch die Wirkung des Enzyms Substanzen gebildet werden, welche sich mit dem Enzym unter Entstehung einer inaktiven Verbindung

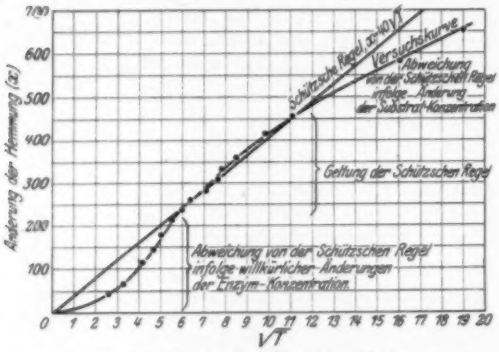


Fig. 4. Kurven, welche den Grad der Verdauung von Eiereiweiß zeigen.

verbinden, sobald die Substanz in großem Überschuß anwesend ist, die Menge des freien Enzyms direkt proportional dem Anwachsen der Reaktionsprodukte abnimmt. Der Grad der Reaktion wird daher umgekehrt proportional sein zu der Menge der gebildeten Produkte und infolgedessen die Menge der gebildeten Produkte proportional der Quadratwurzel der verflossenen Zeit sein. Die Ableitung kann mathematisch folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$\frac{d\,x}{d\,t} = \frac{k}{x} \text{ oder integriert } x = k\sqrt{T}$$

Wenn diese Ableitung richtig ist, folgt daraus, daß die Schützsche Regel nicht beim Beginn der Reaktion gilt, wenn die Hemmungssubstanz noch nicht im Überschuß vorhanden ist, noch am Ende der Reaktion, wenn die Reaktion allmählich zurückgeht beim Abnehmen der Substratkonzentration. Dieser Fall ist in Fig. 4 verwirklicht (7).

Wenn die Reaktion wie gewöhnlich mit einem sehr großen Substratüberschuß in Gang gebracht wird, findet man, daß die Schützsche Regel Geltung hat, bis die Reaktion praktisch beendet ist. Daraus folgt, daß unter diesen Bedingungen die Reaktion aufhört, weil alles Enzym inaktiviert ist, obgleich nur ein kleiner Prozentsatz des Substrats aufgebraucht ist.

Das Gleichgewicht zwischen dem Enzym und der Hemmungssubstanz wird auch verantwortlich sein für die Anomalien, die in dem Grade der Inaktivierung der Enzymlösungen beobachtet worden sind (8). Gewöhnlich findet man zum Beispiel, daß, je konzentrierter eine Enzymlösung ist, desto stabiler sie auch ist, und ferner, daß die Inaktivierung dann langsamer fortschreitet, als nach der monomolekularen Formel zu erwarten ist. Es ist experimentell gezeigt worden, daß die Zufügung von Hemmungssubstanz das Enzym viel stabiler macht. Das freie Enzym wird daher schneller inaktiviert als die Enzym-Hemmungssubstanz-Verbindung. Nun ist schon gezeigt worden, daß, je konzentrierter die Lösung ist, desto größer die Menge des gebundenen Enzyms. Es folgt daher daraus, daß, wenn das gebundene Enzym stabiler ist, je konzentrierter die Lösung ist, sie desto stabiler sein wird, wie das auch experimentell festgestellt ist. Es ist auch gezeigt worden, daß, je kleiner die Menge des Enzyms ist, das gleichzeitig mit einer konstanten Menge Hemmungssubstanz vorhanden ist, desto größer der Anteil des Enzyms ist, der gebunden und damit stabiler wird. Daraus folgt dann auch, daß, wenn aktives Enzym zerstört wird, ein mehr oder weniger großer Anteil des verbleibenden Enzyms in gebundene und damit stabile Form übergeht. Der Grad der Inaktivierung wird daher immer langsamer werden, was auch experimentell festgestellt worden ist.

Die bisherigen Erörterungen zeigen, daß sehr vieles experimentell für die Hypothese spricht, daß die Reaktion zwischen dem Enzym und den Hemmungssubstanzen mit dem Massenwirkungsgesetz in Einklang steht und daß diese Hypothese es auch ermöglicht, quantitativ alle Anomalien vorherzusagen, welche man findet, wenn die Enzymkonzentration variiert wird.

Nunmehr muß jedoch noch dem Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration und der Substratkonzentration Rechnung getragen werden.

Der Einfluß von p_H.

Man hat schon sehr früh gefunden, daß der Säuregrad der Lösung einen sehr merklichen Einfluß auf den Umfang der Enzymwirkung hat, und *Sörensen* konnte zeigen, daß es sich hier in erster Linie um eine Funktion der Wasserstoffionenkonzentration handelt. Diese Schlußfolgerung ist für andere Enzyme ganz allgemein angenommen worden, aber es wird immer noch von einigen Forschern angenommen, daß die Wirksamkeit der proteolytischen Enzyme von den anderen Ionen und von dem physikalischen Verhalten der Substrate abhängig ist. Unter extremen Bedingungen mag das wahr sein, aber zu-

nächst ist p_H entscheidend, wie aus Fig. 5 zu ersehen ist, in welcher der Umfang der Verdauung von Gelatine und von Casein in Gegenwart von Na- und von Ba-, von SO_4- und von Cl-Ionen verglichen wird (9).

Loeb (10) hat gezeigt, daß die physikalischen Eigenschaften der Lösungen sehr verschieden sind in Gegenwart von monovalenten Ionen im Vergleich mit divalenten Ionen, aber, wie die Abbildung zeigt, ist der Umfang der Verdauung in beiden Fällen gleich. Es ist daher mit Sicherheit zu schließen, daß es sich in erster Linie um eine Wirkung der Wasserstoffionenkonzentration und um eine chemische Wirkung handelt.

Wenn die Reaktion nach dem gewöhnlichen Gesetz der Lösungen abläuft, muß jede Steigerung des Grades der Reaktion zwischen dem Enzym und dem Eiweißkörper zu einer Zunahme

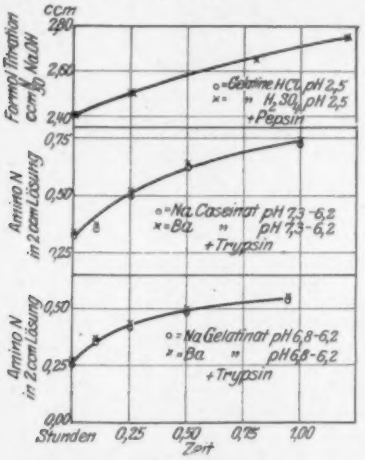
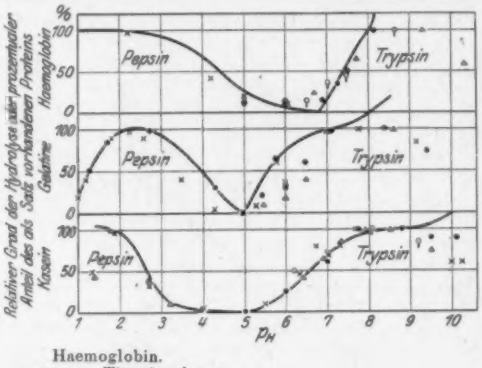


Fig. 5.

der „aktiven" Konzentration einer der beiden Substanzen führen. *Michaelis* (2) hat gezeigt, daß die Kurve, die man von dem Einfluß von p_H auf die Wirksamkeit des Enzyms entwerfen kann, mit der Dissoziationskurve schwacher Basen oder Säuren identisch ist. Daraus schließt er, daß der Einfluß der Säure darin besteht, das Enzym zu ionisieren (oder eine Verbindung des Enzyms mit dem Substrat) und daß entweder das Ion oder das undissoziierte Molekül für die Reaktion verantwortlich war. Daraus würde jedoch folgen, daß der Einfluß von p_H bei einem bestimmten Enzym gegenüber verschiedenen Substraten derselbe sein müßte. Es wurde aber gezeigt, daß im Falle des Pepsins und Trypsins das nicht der Fall ist, sondern daß das p_H-Optimum mit dem Eiweißkörper wechselt. Man müßte folglich annehmen, daß es für jeden Eiweißkörper ein besonderes Enzym gibt; aber diese Annahme ist nicht gerechtfertigt, da dafür jeder Beweis fehlt. p_H hat daher vielmehr Einfluß auf das Substrat als auf das Enzym. Das haben auch *Arrhenius* (1), *Euler* (1) und auch *Ringer* (12) angenommen.

Bekanntlich wirkt Pepsin nur in saurer Lösung, Trypsin dagegen nur in schwach alkalischer Lösung. Aus den Arbeiten *Loebs* und anderer ist auch bekannt, daß die Eiweißkörper in saurer Lösung als saure Salze, in alkalischer Lösung als alkalische Salze vorhanden sind. Es ist klar, daß man unter der Annahme, daß Pepsin mehr oder weniger schnell mit positiven Proteinionen und Trypsin schneller mit negativen Proteinionen reagiert, qualitativ den beobachteten Tatsachen gerecht werden kann. Wenn diese Annahme wirklich richtig ist, muß jedoch der Umfang der Verdauung eines Eiweißkörpers in seiner Abhängigkeit von p_H quantitativ mit der ebenso zustande gekommenen Konzentration der Eiweißionen übereinstimmen. In der Gegend zwischen



Haemoglobin.
——— = Titrationskurve.
Punkte = Grad der Hydrolyse.
Gelatine.
——— = Relative Konzentration der ionisierten Gelatinesalze.
Punkte = Grad der Hydrolyse.
Kasein.
——— = Titrationskurve.
Punkte = Grad der Hydrolyse.

Fig. 6.

dem isoelektrischen Punkt und dem Punkt der größten Bindung zeigt die Titrationskurve direkt die Menge des gebildeten Eiweißsalzes und kann daher dazu verwandt werden, die Menge der Proteinionen zu demonstrieren. Fig. 6 (9) gibt einen Vergleich des auf diesem Wege erhaltenen ionisierten Eiweißkörpers mit dem Umfang der Hydrolyse einiger Eiweißkörper durch Pepsin.

Die Fig. 6 zeigt, daß das p_H-Optimum für die verschiedenen Eiweißkörper verschieden ist und ausgezeichnet mit dem Punkt der maximalen Salzbildung übereinstimmt. Die Figur zeigt auch, daß der Grad der Verdauung ein Minimum beim isoelektrischen Punkt der Eiweißkörper besitzt. Die Übereinstimmung zwischen den Kurven ist beim Casein hervorragend, bei anderen Eiweißkörpern nur annähernd. Methodisch sind jedoch manche Fehlerquellen vorhanden, und es ist

leicht möglich, daß die Unstimmigkeiten nur auf Versuchsfehlern beruhen. Jedenfalls zeigen die Versuche, daß unzweifelhaft eine feste Beziehung zwischen der Konzentration der Eiweißionen und dem Grad der Verdauung der Eiweißkörper besteht. Dieses Resultat ist durchaus zu erwarten, da im allgemeinen der Grad der Reaktion eines Ions von dem Grade der Reaktion eines unionisierten Moleküls verschieden ist. Zu erwähnen ist noch, daß die Hydrolyse der Gelatine durch Säuren und Alkalien erkennen läßt, daß die unionisierten Moleküle leichter durch diese Agentien angegriffen werden als die ionisierten (15).

Einfluß der Änderung der Substratkonzentration.

Es war zu erwarten, daß die Annahme, die Eiweißkörper würden durch Ionisierung angreifbar für die Enzyme, dazu dienen könnte, abnorme Wirkungen der Substratkonzentration zu deuten, und das ist wenigstens zum Teil wahr im Falle des Pepsins und des Eieralbumins. Es wurde gefunden, daß die Zunahme im Grade der Verdauung mit zunehmender Eiweißkonzentration annähernd gleich war mit der Zunahme der Proteinionen, wie sie durch Leitfähigkeitsbestimmungen ermittelt wurde, und daß diese Übereinstimmung besser war als diejenige mit der totalen Eiweißkonzentration. Bei Trypsin und Gelatine (14) stimmt das nicht, und die Anomalie ist hier nur teilweise ausgeglichen. Der Grad der Verdauung wächst viel langsamer als die Gelatinekonzentration und ist von 3 % an fast unabhängig von ihr. Dieses Verhalten wird bei verschiedenen Enzymen gefunden und wird im allgemeinen als „Sättigung" des Enzyms mit dem Substrat aufgefaßt. *Henri, Michaelis* und *van Slyke* haben, ausgehend vom Massenwirkungsgesetz, Gleichungen abgeleitet, welche mit den Resultaten unter der Annahme einer Verbindung zwischen Enzym und Substrat übereinstimmen. Es scheint jedoch kein direkter Beweis für eine solche Verbindung vorzuliegen, und es gibt, so weit ich sehe, bei der homogenen Katalyse keinen Beweis für das Vorhandensein einer nachweisbaren Menge einer solchen intermediären Verbindung. In manchen Fällen von Wasserstoffionenkatalyse ist es jedenfalls bekannt, daß keine meßbaren Quantitäten von Wasserstoffionen irgendwann gebunden werden, obgleich der Einfluß der Zunahme der Substratkonzentration abnorme Resultate tatsächlich bei allen katalytischen Reaktionen verursacht. Es ist äußerst wahrscheinlich, daß einige Typen intermediärer Verbindungen bei allen katalytischen Reaktionen existieren, wie *Falk* (13) behauptet hat. In diesem Falle ist nicht die Frage, ob eine solche Verbindung existiert oder nicht, sondern ob sie in genügender Menge existiert, um für die Kinetik der Reaktion als entscheidender Faktor in Frage zu kommen. Es ist häufig festgestellt worden, daß das Substrat das Enzym vor Zersetzung schützt und sich dann mit ihm verbindet. Sobald man jedoch das Enzym zum Substrat zufügt, wird das Substrat unter Bildung von Substanzen gespalten, welche unzweifelhaft das Enzym schützen, und der beobachtete Einfluß beruht nach meiner Ansicht auf diesen Produkten und nicht auf dem Substrat. Das wird aus der Tatsache entnommen, daß Gelatine praktisch in den ersten zwei oder drei Minuten keine Schutzwirkung auf Trypsin ausübt (8). Die Schutzwirkung nimmt dann schnell zu. Das ist zu erwarten, wenn die Wirkung auf den Reaktionsprodukten beruht, während die Wirkung mit der Zeit immer mehr abnehmen müßte, wenn es sich um eine Wirkung des Substrates selbst handeln würde.

Im ersten Teile dieser Arbeit wurde gezeigt, daß die Existenz einer Verbindung zwischen dem Enzym und den Hemmungssubstanzen sehr gut bewiesen ist. Wenn das Enzym sich auch mit dem Substrat verbinden würde, müßte das Gleichgewicht zwischen dem Enzym und der Hemmungssubstanz durch Zunahme der Substratkonzentration beeinflußt werden. Das ist aus der folgenden Gleichung ermittelt, welche annimmt, daß das Enzym sich sowohl mit dem Substrat als auch mit der Hemmungssubstanz verbindet:

$$\text{Enzym}\begin{cases} + \text{Substrat} \rightleftarrows \text{Enzym} - \text{Substrat} \\ \quad\downarrow\quad\quad\quad\quad\downarrow \\ + \text{Hemmungssubst.} \rightleftarrows \text{Enzym} - \text{Hemmungssubst.} \end{cases}$$

Bei Zunahme der Substratkonzentration müßte das Gleichgewicht sich in der Richtung des großen Pfeiles verschieben, d. h. der Einfluß der Hemmungssubstanz müßte geringer werden. Das ist jedoch nicht der Fall (14). Die prozentuale Inaktivierung einer konstanten Menge Trypsin bei einer konstanten Menge Hemmungssubstanz wurde unabhängig von der Substratkonzentration befunden.

Die Annahme einer Enzym-Substrat-Verbindung kann auch auf anderem Wege bewiesen werden. Wenn das Trypsin mit Gelatine in einer größeren Konzentration als 3 % gesättigt ist, kann es nicht zu derselben Zeit ein anderes Protein hydrolysieren. Jedoch wenn Casein zu solch einer Lösung hinzugefügt wird, findet man, daß das Casein im gleichen Grade hydrolysiert wird, als wenn die Gelatine nicht vorhanden wäre. Mit anderen Worten, der Grad der Hydrolyse einer Lösung von Casein und Gelatine schreitet im selben Maße vor, wenn beide Reaktionen getrennt ausgeführt werden oder im gleichen Gefäße. Dieses Resultat wird in Fig. 7 und Tabelle II erläutert (14).

Man muß natürlich die Zeiten vergleichen, welche zur Spaltung einer gegebenen Menge Eiweiß notwendig sind, und nicht die Mengen, welche in einer gegebenen Zeit gespalten werden, da sonst die Menge der gebildeten Hemmungssubstanz in dem einen Falle größer ist als in dem andern und infolgedessen der Einfluß auf das Enzym ein verschiedener ist. Die obige Methode des Beweises einer Katalysatorverbindung wurde

von *Henri* angewandt, welcher jedoch versäumte, zwischen dem Grad und dem Umfang der Hydrolyse zu unterscheiden.

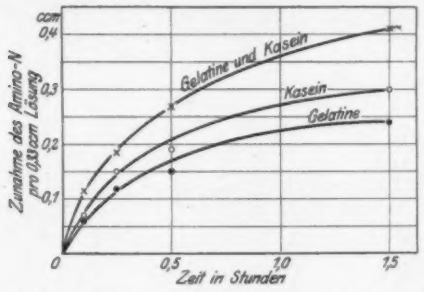


Fig. 7. Verdauungskurven für 4 % Casein, 3 % Gelatine und einer Mischung, welche sowohl 3 % Gelatine wie 4 % Casein bei derselben Trypsinkonzentration enthält.

Tabelle II.

Grad der Hydrolyse von Casein, Gelatine und einer Mischung von Casein und Gelatine.

4 ccm dialysiertes Trypsin werden zu jeder Lösung bei 34° C zugetan. 5 ccm Proben werden nach 0,10, 0,25, 0,50, 1,50 und 3 Stunden herausgenommen und in 25 ccm Wasser, welche 10 ccm 0,20 n HCl enthalten, getan. 2 ccm dieser Lösung (äquivalent zu 0,33 ccm Originallösung) werden auf Amino-N nach *van Slyke* analysiert.

Zunahme in NH_2-N (a) ccm	Zeit, die notwendig ist, um eine Zunahme des Amino-N in der unter a angegebenen Menge zu bewirken		
	Caseinlösung Stunden	Gelatinelösung Stunden	Casein + Gelatine Stunden
0,1	0,15	0,20	0,09
0,15	0,27	0,40	0,16
0,20	0,48	0,72	0,28

Stufe der verglichenen Reaktion	Grad der Hydrolyse in $\frac{1}{T}$ Stunden in			
	Caseinlösung (b)	Gelatinelösung (c)	Casein + Gelatine	
			In Mischung	Getrennt (b + c)
0—0,10	6,7	5,0	11,1	11,7
0—0,15	3,7	2,5	6,2	6,2
0—0,20	2.1	1.4	3,6	3,5

Caseinlösung 4 g Casein in 100 ccm Phosphatpuffer, M/10 eingestellt auf p_H 7,5. Gelatinelösung 3,5 g Gelatine in 100 ccm Phosphatpuffer. p_H 7,5. Gelatine-Casein-Lösung 4 g Casein + 3,5 g Gelatine in 100 ccm Phosphatpuffer wie oben. p_H 7,5.

Der eben beschriebene Versuch zeigt schlüssig, daß das Enzym sich nur mit dem Substrat verbindet, wenn man eine zweite Annahme macht, nämlich, daß zwei Enzyme vorhanden sind, je eins für jedes Protein, und daß die durch jedes Enzym gebildeten Produkte beide Enzyme hemmen. Bei einer sorgfältigen Untersuchung, die über diesen Punkt angestellt wurde, konnte nichts gefunden werden, was dafür sprach, daß die Lösung mehr als ein Enzym enthält. Nach meiner Ansicht besteht daher keine Verbindung zwischen Enzym und Substrat, und das abnorme Verhalten bei Zunahme der Substratkonzentration muß auf eine Eigenschaft des Substrates selbst zurückgeführt werden.

Der Mechanismus der Pepsin- und Trypsinhydrolyse, wie er hier entwickelt worden ist, führt zu dem Schluß, daß die Reaktion durchaus nicht im Sinne der klassischen Definition katalytisch ist, da ein Teil des Enzyms nicht wieder frei wird, sondern mit einigen Produkten verbunden bleibt. Die Reaktion kann folgendermaßen beschrieben werden:

$$\text{Enzym} + \text{Protein} + H_2O \rightleftarrows [\text{Enzym—Protein}]$$
$$\rightleftarrows \text{Enzym—Pepton} \rightleftarrows \text{Enzym} + \text{Pepton}.$$

Pepton wird einfach angewandt als ein allgemeiner Ausdruck für die Produkte der Hydrolyse des Eiweiß. Wenn die Enzym-Pepton-Verbindung vollständig *undissoziiert* wäre, würde die Reaktion eine einfache bimolekulare sein, da für jedes Molekül des gespaltenen Substrats ein Enzymmolekül verschwinden würde. Wenn die Verbindung vollständig *dissoziiert* wäre, würde die Reaktion monomolekular sein, da die Konzentration des Enzyms sich nicht ändern würde. In Wirklichkeit liegt die Reaktion in der Mitte und stimmt daher weder mit der monomolekularen noch mit der bimolekularen Formel überein. Da das Enzym zum mindesten eine Verbindung mit einigen Produkten bildet, so muß der Gleichgewichtspunkt der Reaktion davon beeinflußt werden.

(Übersetzt von *Martin Jacoby* (Berlin).

Literatur.

1. *Arrhenius, S.*, Quantitative laws in biological chemistry, London, 1915.
2. *Michaelis, L.*, Die Wasserstoffionenkonzentration, Leipzig, 1914.
3. *Euler, H.*, Ber. Chem. Gesellsch. 1922, 55.
4. *Tammann, C.*, Zs. Physikal. Ch. 1895, XVIII, 426.
5. *Hedin, S. G.*, Z. physiol. Chem. 1906—07, I, 497.
6. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1921—22, IV, 245.
7. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1919—20, II, 471.
8. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1921—22, IV, 261.
9. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1922—23, V, 263.
10. *Loeb, J.*, Proteins and the theory of colloidal behavior, New York and London, 1922.
11. *Euler, H.*, Z. physikal. Chem. 1907, *51*, 213.
12. *Ringer, A. W.*, Arch. Néerl. Physiol. 1918, II, 571.
13. *Falk, K. G.*, Chemical reactions, New York, 1920.
14. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1921—22, IV, 487.
15. *Northrop, J. H.*, J. Gen. Physiol. 1921, III, 715.
16. *Bayliss, W. M.*, Naturwissenschaften *46*, 1922, 983.

Über Mutterkorn.

Von A. Stoll, Basel.

(Schluß.)

f) Die pharmakologische Untersuchung des Ergotamins.*

Nachdem das Ergotamin in reiner Form, als wohl definierter kristallisierter Körper vorlag, war natürlich die erste und wichtigste Frage, ob ihm in kleinen Dosen die für Mutterkorn charakteristische kräftige und langanhaltende kontrahierende Wirkung auf den Uterus und die anderen pharmakologischen Merkmale zukommen; des weiteren, ob bei Verabreichung größerer Dosen bei den Versuchstieren die toxischen Erscheinungen auftreten, die bei Mutterkornvergiftungen beobachtet werden. Die pharmakologische Wirkung des Ergotamins wurde zuerst von *K. Spiro*[30]), dann hauptsächlich von *E. Rothlin*[31]) und von *H. H. Dale* und *K. Spiro*[32]) in gründlichen Arbeiten studiert. Es zeigte sich zunächst bei den Versuchen am isolierten Uterus, daß dem Ergotamin eine außerordentlich starke pharmakodynamische Wirkung zukommt.

Zur Prüfung uteruserregender Mittel, sogenannter Wehenmittel am überlebenden isolierten Organ nach der Methode von *Magnus-Kehrer* wird bekanntlich ein Uterusstück aus dem narkotisierten Tier, gewöhnlich einem Meerschweinchen, herausgeschnitten und in Ringerscher oder Tyrodescher Nährlösung von 38° zwischen zwei Häkchen derart eingespannt, daß ein Ende des Organs fest bleibt, während das freie Ende durch das zweite Häkchen mit einem Hebelwerk in Verbindung steht, das jede Verkürzung oder Verlängerung des Muskelstreifens auf einer langsam rotierenden berußten Trommel aufzeichnet. Die zu untersuchende Substanz setzt man der Nährlösung, in der das Organ bei Sauerstoffzufuhr stundenlang weiterlebt, zu, Da das Volumen des Bades bekannt ist, so kann man leicht die Verdünnung feststellen, in der der zugesetzte Stoff gerade noch wirkt. Diese maximale noch eben wirksame Verdünnung beträgt für weinsaures Ergotamin bei Verwendung eines empfindlichen Meerschweinchenuterus, wie *H. H. Dale* und *K. Spiro* und auch *E. Rothlin* kürzlich gefunden haben, bis 1 : 125 Millionen. Die physiologische Reaktion ist viel empfindlicher als irgendeine chemische Reaktion des Ergotamins.

Das Alkaloid zeigt auch die für Mutterkorn charakteristische lange Dauer der Wirkung. Die Zahl der auf den isolierten Uterus kontrahierend wirkenden Stoffe ist bekanntlich sehr groß. Das, wie erwähnt, in Mutterkornextrakten nachgewiesene Histamin wirkt ebenfalls in sehr großer Verdünnung, und doch hat *K. Spiro* gezeigt, daß gerade dieser Stoff mit der eigentlichen Mutterkornwirkung nichts zu tun hat. Histamin wirkt rascher, aber viel kürzer als Ergotamin und erzeugt auch in klinischen Dosen Krampf der glatten Muskulatur, d. h. es hebt die normale Wehentätigkeit, die in abwechselnder Spannung und Erschlaffung des Uterusmuskels besteht, auf. Ergotamin wirkt langsamer, in kleinen Dosen manchmal erst nach einigen Minuten, hat aber die Wirkung einmal eingesetzt, so hält sie auch nach dem Entfernen des Alkaloides durch wiederholtes Wechseln der Nährlösung oft stundenlang an, die rhythmischen Kontraktionen kehren immer wieder. Erst stärkere Dosen erzeugen sogenannte Dauerkontraktionen (Tetanus uteri).

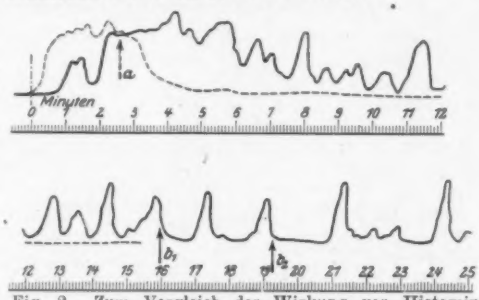


Fig. 2. Zum Vergleich der Wirkung von Histamin (- - - -) und von Ergotamin (———) auf den isolierten Meerschweinchenuterus.

In der Fig. 2 sind zwei Kurven, wie sie ein überlebender isolierter Meerschweinchenuterus geschrieben hat, so aufeinander gelegt, daß die Zeitpunkte des Zusatzes von Histamin bzw. Ergotamin zusammentreffen. In Wirklichkeit wurde erst die Histaminkurve und in einem späteren Zeitintervall die Ergotaminkurve aufgenommen. Die steile punktierte Kurve stellt die Wirkung von Histamin dar. Auf Zusatz des Histamins bei *o* erfolgte augenblickliche Kontraktion, bei *a* wurde die Nährlösung gewechselt, was sofortiges Abfallen des Muskeltonus auf die frühere Spannung zur Folge hatte. Die ausgezogene Kurve stellt eine typische Uteruskurve nach Ergotaminzusatz dar. Bei *o* setzte man Ergotamin zu. Nach einiger Zeit (die Striche der Zeitskala bedeuten je fünf Sekunden) beginnt eine allmählich kräftiger werdende Tonussteigerung, die bald in rhythmisch sich wiederholende Kontraktionen übergeht, bei b_1 und b_2 wurde wiederholt ausgewaschen; die Wirkung auf den Uterus hielt in diesem Versuch (in der Figur nicht mehr dargestellt) trotzdem stundenlang an; erst ein Zu-

[1]) Die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns. a) Ältere Arbeiten. b) Die neueren Arbeiten (Ergotinin, Ergotoxin, Tyramin, Histamin). c) Die Isolierung des Ergotamins. d) Die Eigenschaften des Ergotamins. e) Vorkommen der Mutterkornalkaloide.

[30]) *K. Spiro*, Schweiz. Med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 737, s. auch ebenda 1921, Nr. 23, S. 525.

[31]) *E. Rothlin*, Schweiz. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 978—981, ferner Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46 u. 47, S. 2294; Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 27, 459, 1923.

[32]) *H. H. Dale* u. *K. Spiro*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 95, 337, 1922.

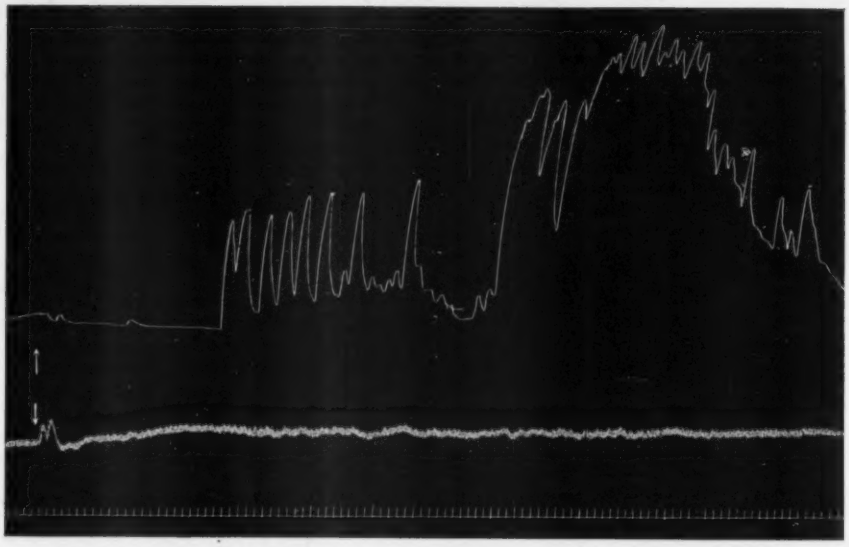


Fig. 3. Wirkung von Ergotamin auf den graviden Uterus in situ (obere Kurve) und den Karotis-Blutdruck (untere Kurve) beim Kaninchen.

satz von Papaverin vermochte die Kontraktion aufzuheben.

Ähnliche Uteruskontraktionen bewirkt das Ergotamin in Form seines wasserlöslichen, weinsauren Salzes, des *Gynergens*, bei der Anwendung am ganzen Tier. Fig. 3 stellt ein Kurvendiagramm dar, das einer Arbeit von *E. Rothlin*[33]) entnommen ist. Einem graviden mittelgroßen Kaninchen in Urethannarkose wurden 0,5 mg Ergotamintartrat intravenös injiziert. Die Teilstriche der unten angebrachten Zeitskala bedeuten Sekunden. In der oberen Kurve sind die Bewegungen des graviden Uterus in situ registriert: Nach einer Latenzzeit von 16 Sekunden nach der bei ↑ erfolgten Injektion beginnt der Uterus eine kräftige und anhaltende Wehentätigkeit. Die darunter liegende Kurve zeigt den Karotisblutdruck, der sofort nach der Injektion schwach ansteigt und auf dem erreichten Niveau längere Zeit verharrt.

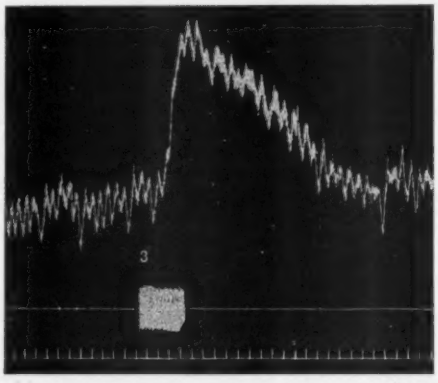


Fig. 4 a. *Steigerung* des Karotis-Blutdruckes beim Hund mit Adrenalin *vor* der Injektion von Ergotamin.

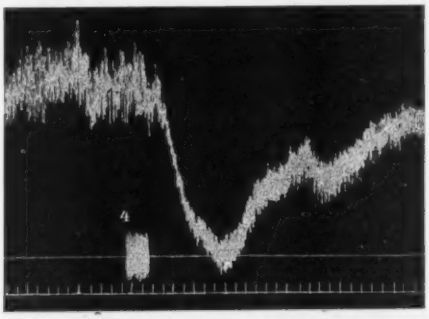


Fig. 4 b. *Senkung* des Karotis-Blutdruckes beim Hund mit Adrenalin *nach* der Injektion von Ergotamin.

Nachdem diese wichtigste physiologische Reaktion des Ergotamins, die kräftige Wirkung kleinster Dosen auf den tierischen Uterus festgestellt war, hat *E. Rothlin*[34]) untersucht, inwieweit dem Ergotamin auch die anderen dem Mutterkorn gelegentlich zugeschriebenen pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften innewohnen. Die Anwendung sogenannter *physiologischer* Dosen, d. h. kleiner Mengen von Ergotamin,

[33]) Loc. cit.

[34]) Loc. cit.

ergab auch bei anderen narkotisierten Tieren wie Hund und Katze in Dosen von 0,1 bis 0,5 mg pro Kilogramm regelmäßig eine erhebliche Blutdrucksteigerung. Pulsverlangsamung tritt bei Kaninchen, Hund und Katze bei größeren Dosen ein, doch bleibt der Puls auch nach 1,0 bis 1,5 mg pro Kilogramm Tier regelmäßig, der Blutdruck auf seiner anfänglichen Höhe. Die Atmung wird durch kleine Mengen Ergotamin kaum beeinflußt. Dagegen zeigt Ergotamin die von *H. H. Dale* beim Ergotoxin entdeckte Sympathicuslähmung mit nachfolgender sog. Adrenalinumkehr. Die Fig. 4 a zeigt die *Steigerung* des Karotisblutdrucks beim Hund nach der Injektion von 0,05 mg Adrenalin *vor* der Injektion von Ergotamin, die Fig. 4 b zeigt die Blutdruck*senkung* durch dieselbe Adrenalinmenge *nach* erfolgter Ergotamininjektion.

Auch die bei Mutterkornvergiftungen, z. B. bei Mutterkornepidemien, am Menschen beobachteten *toxischen* Erscheinungen, wie Krämpfe

Fig. 5. Gangrän des Hahnenkammes nach Verabreichung von Ergotamin (nach *Dale* und *Spiro*).

und Gangrän, konnte *E. Rothlin* wenigstens an gewissen Tieren beobachten, wenn große Dosen, z. B. das 360fache der für eine physiologische Wirkung erforderlichen Menge angewandt wurden. Toxische Ergotamindosen bewirken sowohl bei der weißen Ratte wie beim Kaninchen, der Katze und dem Meerschweinchen Kontraktionen der Extremitäten, die namentlich bei letzterem leicht in allgemeine Krämpfe übergehen. Beim Hahn bewirken schon einige mg Ergotamin pro kg, parenteral verabreicht, neben anderen toxischen Erscheinungen Cyanose des Kammes und der Bartlappen mit nachfolgender Gangrän der Kammzacken. Die Figur 5 zeigt eine von *H. H. Dale* aufgenommene Photographie[35]), auf der die Gangrän der Kammzacken durch dunklere Färbung deutlich in Erscheinung tritt. Bei der Ratte kann durch Ergotamin Gangrän und Ablösung des Schwanzendes bewirkt werden.

[35]) *H. H. Dale* u. *K. Spiro*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *95*, 348, 1923.

Entgegen der bis in die neueste Zeit hinein verbreiteten Ansicht, daß die verschiedenen Wirkungen des Mutterkorns, wie Uteruskontraktion, Blutdrucksteigerung, gangränöser und konvulsiver Ergotismus, verschiedenen in der Droge enthaltenen Substanzen zuzuschreiben seien, konnte also tierexperimentell mit Ergotamin gezeigt werden, daß eine einzige schön kristallisierende Substanz alle diese Symptome hervorzubringen vermag.

Den Toxikologen dürfte noch interessieren, daß die verschiedenen Tierarten gegenüber Ergotamin sehr verschieden resistent sind. Während nach Versuchen von *E. Rothlin*[36]) beim Frosch 0,033 mg pro g subcutan, beim Kaninchen 7 mg pro kg intravenös und beim Hahn 4 mg pro kg intramuskulär letal wirken, bleiben Ratten nach 100 mg Ergotamin pro kg, subcutan verabreicht, Meerschweinchen nach 36 mg pro kg intravenös am Leben.

Manche Beobachtung, die *K. Spiro* und später *E. Rothlin* bei der pharmokologischen Untersuchung des Ergotamins machten, hatte *H. H. Dale*[37]), wenn auch — der abweichenden älteren Versuchsanordnung entsprechend — in etwas anderer Form bereits bei der Untersuchung des Ergotoxins gemacht. In neuester Zeit haben nun *H. H. Dale* und *K. Spiro*[38]) Ergotoxin und Ergotamin direkt miteinander verglichen und bei der Wirkung am Tier so weitgehende Übereinstimmung gefunden, daß die beiden Autoren Ergotoxin und Ergotamin in ihrer Wirkung qualitativ und quantitativ für identisch halten, obschon die beiden Alkaloide chemisch und physikalisch zweifellos verschieden sind. Wenn nun auch der pharmakologische und toxikologische Vergleich zwischen Ergotoxin und Ergotamin nicht erschöpfend durchgeführt ist, so dürfte doch die weitgehende Übereinstimmung in der Wirkung der beiden Mutterkornbasen am Tier, die von *E. Rothlin* in einer noch unveröffentlichten Untersuchung bestätigt wurde, es wahrscheinlich machen, daß Ergotoxin und Ergotamin auch im klinischen Versuch am Menschen ähnlich wirken würden. Praktisch ist dieser klinische Vergleich bis heute noch nicht durchgeführt.

Während *Kraft*, wie oben erwähnt, vor der Verwendung von Alkaloiden wie Ergotoxin und Ergotamin dringend warnte, so schrieben *G. Barger* und *H. H. Dale* dem Ergotoxin in ihren früheren Arbeiten eine gewisse Bedeutung bei der Mutterkornwirkung zu, ohne jedoch die Frage zu stellen, ob dem Ergotoxin die Eigenschaften innewohnen, die es als *Reinsubstanz* befähigen, alle die therapeutischen Wirkungen hervorzubringen, die der Arzt klinisch von guter Mutterkornwirkung zu sehen gewohnt ist. Es fehlt beim Ergotoxin auch der quantitative Vergleich zwischen

[36]) *E. Rothlin*, Schweiz. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 978 u. ff.

[37]) Loc. cit.

[38]) *H. H. Dale* u. *K. Spiro*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. *95*, 337, 1923.

Ausbeute und Wirkung des reinen Alkaloides einerseits und der Wirkung der Volldroge andererseits. Die Forschungsergebnisse der englischen Autoren wurden im Gegenteil praktisch dahin ausgewertet, daß man, wie bereits oben erwähnt, zunächst mit dem Ergotoxin kombiniert, die proteinogenen Amine Tyramin und Histamin zur klinischen Anwendung brachte und dann bald das spezifische Mutterkornalkaloid in seiner Bedeutung so zurückdrängte, daß man es — freilich auch aus Materialmangel — überhaupt bei der Bereitung sogenannter Mutterkornersatzpräparate wegließ. Die Mutterkornwirkung in ihren verschiedenen Äußerungen wurde übrigens bis in die neueste Zeit immer mehr einem Zusammenwirken verschiedener z. T. noch unbekannter Komponenten zugeschrieben[39]).

g) Die klinische Prüfung des Ergotamins.

Als 1918 das Ergotamin aufgefunden und in kristallisierter Form relativ leicht zugänglich geworden war, stand die Frage noch offen, ob ein hochmolekulares Alkaloid vom Ergotoxin-Ergotamin-Typus die erwartete klinische Mutterkornwirkung besitze und ob überhaupt ein einziger reiner Körper in wasserklarer geschmackloser Lösung imstande sei, dieselbe Wirkung hervorzubringen wie z. B. der offizinelle, kompliziert zusammengesetzte, braune und übelschmeckende Mutterkornextrakt, dessen Injektion nicht selten Schmerzhaftigkeit und Entzündung hervorruft. Der Versuch, die inkonstante und zersetzliche Droge oder ihre in den Wirkungen ebenso schwankenden galenischen Zubereitungen durch einen einheitlichen Mutterkorninhaltsstoff zu ersetzen, um dadurch das Mutterkornproblem einer für den Arzt befriedigenden praktischen Lösung zuzuführen, wurde erst mit dem Ergotamin unternommen. Es mußte an den Kliniker die Frage gerichtet werden: „Tritt bei der Anwendung von reinem Ergotamin die Wirkung ein, die man bei Gebrauch eines nachweislich guten Mutterkornpräparates erwartet?“ oder etwas genauer: „Zeigt das aus einer bestimmten Menge Mutterkorn gewonnene Reinalkaloid in qualitativer und quantitativer Hinsicht dieselbe Wirkung, wie wenn die gleiche Menge Ausgangsdroge nach einem gebräuchlichen Verfahren verarbeitet und zur Anwendung gebracht würde?“

In qualitativer Hinsicht haben bisher Tausende von klinischen Versuchen[40]) bei der Anwendung von Ergotamin in Form des Gynergens die für Mutterkorn charakteristische Wirkung auf den Uterus ergeben. Kleine Unterschiede, wie das beim Gynergen raschere Einsetzen bei ebenso langer Dauer der Wirkung, die Schmerzlosigkeit der subkutanen Injektion, sind unmittelbare Folgen der Anwendung der Reinsubstanz. Auch die unerwünschten Nebenerscheinungen, wie sie bei zu heftiger Secalewirkung gelegentlich auftreten, wie Erbrechen, Pulsverlangsamung, Gebärmutterkrampf usw., sind bei zu hohen Gynergendosen beobachtet worden. Die Dosierung war nämlich anfangs zu hoch gewählt; man hatte sich an die üblichen Vorschriften der Arzneibücher angelehnt, bei denen die einfache Dosis zu 1 bis 4 g Mutterkorn angegeben wird, hatte aber in der Wahl der Einzeldosis die Ergotaminmenge, die aus ½ g bestem Mutterkorn gewonnen werden kann, nämlich 1 mg, nie überschritten und hatte trotzdem etwas zu hoch gegriffen. Mit anderen Worten: *das in reinem Zustande angewandte Ergotamin besitzt eine viel stärkere Wirkung als die aus der gleichen Ausgangsdroge bereiteten gebräuchlichen Mutterkornextrakte.* Wir begegnen hier einem seltenen Beispiel, daß durch die Reindarstellung des wirksamen Prinzips der Wirkungswert der Volldroge nicht nur erreicht, sondern sogar übertroffen wird. Nachdem wir die Empfindlichkeit des wirksamen Mutterkornprinzips am reinen Stoff kennengelernt haben, so liegt es auf der Hand, daß bei manchen anderen Verfahren, die weniger schonend arbeiten, der größte Teil der Wirksamkeit verloren gehen muß.

Versuche von *A. Stoll* und *W. Kreis* haben denn auch ergeben, daß ein aus ergotaminreichem Mutterkorn bereitetes Extractum Secalis cornuti, Pharm. Helv. IV, nur noch Zersetzungsprodukte des Ergotamins enthielt, obschon das Alkaloid bei der Extraktion der Droge nachweislich in das Lösungsmittel übergegangen war. Die zu wenig schonende Aufarbeitung des Anfangsextraktes zu dem gebrauchsfertigen Präparat hat die Zerstörung des empfindlichen Stoffes zur Folge. Der kleine Rest von verbliebener Wirksamkeit eines solchen Präparates erfordert dann die Anwendung relativ großer Mengen, ohne aber überhaupt eine sichere Wirkung zu gewährleisten.

Die therapeutisch noch wirksamen Minimaldosen von Ergotamin sind in Anbetracht seines hohen Molekulargewichtes *sehr* klein. Selbst bei interner Verabreichung, wo die Resorption langsamer, unvollständiger und unter teilweiser Zerstörung des Stoffes erfolgt, haben Dosen von Bruchteilen eines Milligramms bei täglich mehrmaliger Verabreichung genügt, um eine kräftige und anhaltende Wirkung auf den Uterus zu erzielen. Bei parenteraler Verabreichung genügte in zahlreichen Fällen die Injektion von 0,1 mg (0,2 ccm Gynergen), um den während und unmittelbar nach der Geburt freilich besonders empfindlichen Uterus zu stundenlang sich wiederholenden Kontraktionen anzuregen. Bezogen auf

[39]) Vgl. z. B. *H. Halphen*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23, S. 1149.

[40]) Siehe z. B. die Arbeiten von *K. Spiro*, „Über Ergotamin, Gynergen Sandoz“, Schweiz. Med. Wochenschrift 1921, Nr. 32; *Guggisberg*, Schweiz. Med. Wochenschrift 1921, Nr. 32, S. 750; *P. Hüssy*, „Therapeutische Neuigkeiten aus dem Gebiete der Geburtshilfe und Gynäkologie“, Schweiz. Rundschau f. Med. 1921, Nr. 36; *E. Gyr*, „Klinische Erfahrungen mit dem Gynergen-Sandoz“, Schweiz. Med. Wochenschr. 1921, Nr. 39; *Th. Frey*, „Zur Wirkung des Gynergen“, Schweiz. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 1; *K. Böwing*, „Gynergen, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Atonia uteri“, Münch. Med. Wochenschr. *69*, 266, 1922. u. a.

ein Körpergewicht von 60 kg wirkt Ergotamintartrat in diesen Fällen noch in einem Verhältnis von 1 : 600 000 000.

In den Einzelheiten unterliegen die Angaben der Kliniker über die beste Dosierung des Ergotamins von Fall zu Fall heute noch kleinen Schwankungen. Es ist auch keine leichte Aufgabe, bei dem starken Wechsel der Empfindlichkeit von Individuum zu Individuum und bei ein und demselben Menschen zu verschiedenen Zeiten die zweckmäßige Dosierung einer hochaktiven Substanz festzustellen, aber eine noch größere Erfahrung wird schließlich Normen ergeben, um so eher, als dank der exakten Dosierbarkeit des Ergotamins mit der Wage die Gleichmäßigkeit der Gynergenpräparate gewährleistet ist. Die Dosierung der Reinsubstanz ist übrigens gerade für die Mutterkornmedikation um so bedeutungsvoller, als physiologische Wertbestimmungen, die z. B. bei der Digitalis so brauchbar geworden sind, beim Mutterkorn versagen, und da auch die chemischen Bestimmungsmethoden infolge der Leichtzersetzlichkeit der Mutterkornalkaloide keine zuverlässigen Werte über den Gehalt der Mutterkornpräparate an wirksamen Stoffen ergeben.

Die zuverlässige Dosierung des Ergotamins im Gynergen ließ es reizvoll erscheinen, das Präparat auf einem vom Geburtshelfer längst aufgegebenen Indikationsgebiet des Mutterkorns, nämlich zur Erzeugung von Wehen *während* der Geburt zu versuchen. Wenn es nun bei der Verwendung kleiner Dosen von Gynergen in manchen Fällen gelang, den wehenschwachen Uterus zu kräftigen Kontraktionen und normaler Ausstoßung der Frucht anzuregen, so bleibt doch auch beim Gynergen die Gefahr bestehen, daß bei der schwankenden individuellen Empfindlichkeit der Uterus einmal zu einer Dauerkontraktion angeregt wird und daß dann das Kind infolge mangelhafter Zirkulation der pressenden Gebärmutter an Sauerstoffmangel zugrunde geht, wenn nicht rechtzeitig ein operativer Eingriff erfolgt. Von der Verwendung des Gynergens als Wehenmittel ist daher, wie bei allen Secalepräparaten, abzuraten.

Kräftige und anhaltende Kontraktionen des Uterus sind dagegen erwünscht, in gewissen Fällen lebenrettend bei allen *Nachgeburtsblutungen, die auf Atonie der Uterusmuskulatur zurückzuführen sind.* *Guggisberg*[41]) schreibt darüber auf Grund von reichen Erfahrungen an der Berner Universitätsfrauenklinik: „Besonders empfehlenswert ist die Anwendung unmittelbar *post partum*. Die intramuskuläre Anwendung ergibt eine noch raschere und promptere Wirkung. Der Uterus kann außerordentlich hart werden, wie ich es bei anderen Präparaten nie gesehen habe." Dem fügt *Hüssy*[42]) bei: „Seine Anwendung ist schmerzlos, seine Wirkung fast stets eine überraschend rasche und intensive, darin pflichte ich *Guggisberg* bei." Wichtig erschienen auch die Versuche von *Jung*[43]) aus der Hebammenschule St. Gallen, „die es gestatten, bioptisch, also gewissermaßen mit dem Werte eines Experimentes die Verwendung zu studieren. Ich meine die Anwendung bei *Kaiserschnitt*. Da konnten wir nun folgendes beobachten. Nach Injektion in die Wand des eröffneten schlaffen Uterus entstand einige Sekunden später eine äußerst kräftige, tetanische Kontraktion, welche 1—1½—2 Stunden anhielt. Diese Wirkung konnten wir regelmäßig konstatieren." „Gynergen, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Atonia uteri" wurde auch von *Böwing*[44]) an der von *Hofmeier* geleiteten Universitätsfrauenklinik in Würzburg untersucht, als ihn ein Todesfall bei einer Frau, die an einer schweren atonischen Nachblutung zugrunde ging, veranlaßte, nach neuen Hilfsmitteln zu suchen. Er berichtet: „Hypophysenpräparate wirken auf einen erschöpften Uterus gering oder gar nicht und die jetzigen Secalepräparate sind bislang nicht absolut zuverlässig, auch setzt ihre Wirkung erst ziemlich spät ein. Als sofort stark wirksames und doch unschädliches Mittel hat sich Gynergen „Sandoz" erwiesen." Interessant ist seine Nebenbeobachtung, daß bei Sectio caesarea sich ihm nach Applikation des Gynergens durch die Kontraktion des Uterus die ganze Operation wenig blutreich und die Naht des Uterus einfach erwies.

Nachdem das reine Ergotamin, wie es im Gynergen vorliegt, die Prüfung selbst in schwierigen Fällen gut bestanden, hatte man Grund zu der Annahme, daß es auch sonst an Stelle der Secalepräparate nützliche Dienste leisten würde, und es hat sich denn auch *bei Blutungen im Wochenbette* und *bei ungenügender Rückbildung* der Gebärmutter nach der Geburt als zuverlässiges Mittel erwiesen. Auch *nach künstlichem Abort, bei inkompleten oder infizierten Aborten,* wobei hohe Anforderungen an ein Blutstillungsmittel gestellt werden, versagte es nicht. In der gynäkologischen Praxis wird es ferner *nach Ausschabungen, bei profusen Menstruationen, bei endometritischen, bei klimakterischen* und *bei Myomblutungen* mit Erfolg angewendet, sehr oft, wenn andere Secalepräparate nutzlos waren. Das Ergotamin wird dabei, wenn nicht rasche, kräftige Wirkung durch Einspritzung erforderlich ist, in Dosen von 0,001 g, mit Vorliebe in Form von Gynergentabletten oder -tropflösung gegeben, die angenehm zu nehmen sind. Zufolge der Reinheit und der minimalen Mengen des im Gynergen dosierten Ergotamins sind die Präparate nicht nur bei der Injektion reizlos, sondern auch per os geruch- und geschmacklos.

[41]) *H. Guggisberg*, Schweiz. Med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 750.

[42]) *P. Hüssy*, Schweiz. Rundschau für Medizin 1921, S. 422.

[43]) *P. Jung*, Schweiz. Med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 750.

[44]) *K. Böwing*, Münch. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 266.

Aus diesen klinischen Ergebnissen darf man wohl den Schluß ziehen, daß die Isolierung des Ergotamins nicht nur chemisch, sondern vor allem auch therapeutisch weitergeführt hat. *Tschirch*[45]) faßte kürzlich seinen Eindruck über die Bedeutung des Ergotamins zusammen mit den Worten: „Aus allem geht hervor, daß das Ergotamin die wertvollste aller bisher isolierten Mutterkornsubstanzen und bestimmt im Secale cornutum vorgebildet ist. Es darf in erster Linie als der Träger der Hauptwirkung betrachtet werden. Es ist als konstant wirkendes, reines Präparat allen Extraktpräparaten vorzuziehen."

Jedenfalls ist durch die Auffindung, Isolierung und technische Herstellung des Ergotamins die große Unsicherheit in der Mutterkorntherapie, soweit sie auf den Schwankungen der inkonstant zusammengesetzten unreinen Präparate beruhte, beseitigt und dadurch das Mutterkornproblem, soweit es den Therapeuten interessierte, einer Lösung zugeführt. *Das reine, genau dosierbare Ergotamin bewirkt in kleinster Menge und ohne den Zusatz anderer aktiver Substanzen zuverlässig den therapeutischen Effekt, den der Arzt von bester Mutterkornwirkung erwartet.* Die in der Mutterkorntherapie noch verbleibende Variable, die wechselnde Empfindlichkeit der Kranken, wird auch in Zukunft an das Feingefühl und die Kunst des Arztes noch Anforderungen genug stellen.

[45]) *A. Tschirch*, Handbuch der Pharmakognosie Bd. *3* (1921), S. 152.

Zuschriften und vorläufige Mitteilungen.

Ein Vorschlag zur Raumfrage.

Man kann sich wohl dem Eindruck nicht verschließen, als ob auch bei der neueren Auffassung vom Raum und den damit zusammenhängenden Begriffen Inkonsequenzen und logische Widersprüche, zum mindesten aber Schwierigkeiten auftreten. Es sei nur darauf hingewiesen, daß der beseitigte absolute „leere Raum" teilweise seine Existenz behalten hat, nämlich als Zwischenraum. Gewiß, er existiert nur in Verbindung mit Körpern, immerhin existiert er, denn „was man messen kann, das existiert auch"; — aber als was denn? (Das Einsetzen des Wortes „Entfernung" führt nicht weiter.)

Der — den Raum erfüllende — „Äther" hat einen teilweisen Ersatz im „Kraftfeld" gefunden, über welches man sich keine anschaulichen Vorstellungen zu machen versucht; dieser Umstand ist gerade sein Hauptvorzug, denn ein solcher Versuch würde es evtl. in eine peinlich nahe Beziehung zum Äther bringen. — Das ist aber ein Mangel beim Kraftfeld: es ist trotz seiner Meßbarkeit nichts physikalisch Wirkliches, sondern nur ein mathematischer Ausdruck.

Ihrem Wesen nach innig verbunden mit diesen Dingen ist die Frage: Nah- oder Fernwirkung? Es bestehen da logische Schwierigkeiten, nämlich: die Leugnung des den Raum erfüllenden Äthers und zugleich der der Fernwirkung — bei Annahme einer Entfernung —, und andererseits: die Annahme einer Nahwirkung ohne physikalisches Zwischenmedium.

Ich glaube nun, daß solche Schwierigkeiten sich verringern, die Widersprüche sich mildern lassen, wenn man energischer, als es bisher geschehen, mit den alten Begriffen und Vorstellungen aufräumt; denn gerade dadurch, daß sie — versteckt — ihr Dasein weiter fristen, ergeben sich die Widersprüche. — *Man muß andere, neue Begriffe bilden!* —: Als „wirklich" sollen die Körper (resp. die Energiearten) gelten *und* die von ihnen erzeugten Kraftfelder; der Begriff des Körperlichen wird also mit auf das dem Körper zugehörige, von ihm erzeugte Kraftfeld ausgedehnt. Der Raum ist weiter nichts als ein Attribut des Körpers; er ist der Begriff des Ausgedehnteseins, des Raumeinnehmens eines Körpers, welcher einer der physikalischen Grundbegriffe ist, der zum Begriff des Körpers gehört[1]). Man kann diese Eigenschaft des Körpers messen (wie auch andere Eigenschaften); man mißt also damit, d. h. mit der Raummessung, den Körper selbst. — Masse = Energie; der Körper reicht soweit, wie seine Energie wirksam ist, d. h. so weit, wie sein Kraftfeld resp. seine (evtl. verschieden weiten) Kraftfelder reichen. — Ein Körper hat also keine scharfe Grenze, ja sogar auch keine einheitliche Grenze (da seine verschiedenen Kräfte verschieden weit wirksam sind). Anders ausgedrückt: Elementarbestandteile der Körper sind die Atome *mit* ihren Kraftfeldern (resp. die Elektronen mit ihren Kraftfeldern, usw.). Raum also existiert nur da, soweit ein solcher Körper — d. h. ein Körper alter Art *mit* seinem Wirkungsbereich — sich erstreckt; darüber hinaus verliert der Begriff des Raumes jeden physikalischen Sinn.

Ein Körper ist also nicht „undurchdringlich"; im im Gegenteil: die einzelnen Körper durchdringen sich gegenseitig, soweit ihre Kraftfelder sich durchdringen. — Ich glaube, der Begriff der „geraden Linie" nach *Einstein* läßt sich zwanglos in diese Raumauffassung einfügen.

Mein Vorschlag, den Begriff des „Körpers" auf das ganze von ihm herrührende Kraftfeld auszudehnen und den Begriff des „Raumes" auf diesen so gedachten Körper zu beschränken, gewährt also — wenn man vom Raum und vom Kraftfeld spricht, diesen meßbaren Größen — die logische Berechtigung, hiermit — als wie vom Körper und der Energie — von etwas physikalisch Wirklichem zu sprechen, welches zwischen physikalischer Ursache und Wirkung liegt und die Verbindung herstellt.

Hagen (Westf.), den 7. Juli 1923.

Rudolf Seeliger.

[1]) Ob und wie weit man den Begriff des physikalischen Raumes befreien kann von der speziellen Eigenart des anschaulichen „Sehraumes", die auch bei denen, die ausdrücklich davon absehen wollen, doch im Unterbewußtsein liegen bleibt und — mehr oder weniger — auch wirksam bleibt bei der Theorienbildung, und ob man wohl die räumliche Entfernung als weiter nichts auffassen kann als einen in verschiedener Größe auftretenden, objektiv gegebenen Faktor, von dem der Wirkungsgrad einer Kraft eine Funktion darstellt, — auf diese Frage will ich nicht eingehen. Sie steht jedenfalls in Beziehung zum Standpunkt streng idealistischer Philosophie.

Das Versagen der Mechanik in der Quantentheorie.

In dem kürzlich erschienenen *Bohr*-Heft der Naturwissenschaften haben verschiedene Verfasser im An-

schluß an *Bohrs* Gedankengänge auf die Unzulänglichkeit der klassischen Mechanik, selbst in dem beschränkten Anwendungsgebiet der *Quantentheorie*, hingewiesen. Es zeigte sich nämlich, daß bei Systemen aus mehreren Elektronen nicht einmal die quantentheoretisch stationären Zustände und ihre adiabatischen Änderungen mechanisch berechenbar sind. Besonders wurde dabei das Versagen der klassischen Mechanik hervorgehoben bei dem einfachsten Modell eines Elektronenwechselspiels, dem *Heliumatom* im Normal- wie in seinen angeregten Zuständen, ferner bei den Erscheinungen des *anomalen Zeemaneffekts*. In Fortführung der Rechnungen von *Kemble* und *v. Vleck* fand *Kramers*, daß das Helium im Normalzustand (Parhelium, gekreuzte 1_1-Bahnen, resultierender Impuls 1) eine falsche Ionisierungsenergie gibt, wenn beide Elektronen auf mechanisch vollkommen gleichberechtigten Bahnen umlaufen, ein Modell für dessen Richtigkeit nach *Kramers* starke Gründe allgemeiner Art sprechen. Ferner sind die vorläufigen Rechnungen des Verf., welche zur Aufstellung der jetzt wohl allgemein angenommenen Ansicht über die dem Parhelium- und Orthoheliumspektrum zugrunde liegenden gekreuzten und komplanaren Bahnen führten, von *Born* und *Heisenberg* durch exakte Anwendung der astronomischen Störungstheorie vervollkommnet worden; dabei zeigte sich aber um so sicherer ein Versagen dieser Methoden bei dem Elektronenwechselspiel im Heliumatom.

Ich möchte nun auf einige Gründe hinweisen, welche von vornherein ein solches negatives Resultat erwarten lassen, zunächst beim normalen Heliumgrundzustand (Parhelium 1 S-Term). Es kann wohl als sicher gelten, daß Parhelium die Terme eines *Singulettsystems* zeigt; denn erstens besitzt es einfache Linien mit normalem Zeemaneffekt (*Paschen*), zweitens bildet es das erste Glied der natürlichen Reihe Parhe, Li, Be, von denen die beiden letzteren Dublett- bzw. Tripletterme zeigen. Ohne über Einzelheiten Bescheid zu wissen, kann man aber mit Sicherheit aus der Erfahrung schließen, daß bei einem Singulettsystem die *zwei* zum Atomimpuls beitragenden *Elektronen* mit den Drehimpulsquanten R (Rumpfelektron) und K (Leuchtelektron), die sich zum Atomimpuls J zusammensetzen, *eine ganz verschiedene Rolle spielen*, und zwar nicht nur in den angeregten Zuständen $R = ½$, $K = J = {}^3/_2$, ${}^5/_2$, ${}^7/_2$ . . ., sondern auch im *Normalzustand*, wo $R = K = ½$ ist. (Diese halben Quantenzahlen R, K, J sind diejenigen, welche sich zur formalen Beherrschung der Multiplettstruktur, der Termintervalle und des anomalen Zeemaneffekts als rationell erwiesen haben. Ob RKJ „wirkliche" oder bloß „scheinbare" Drehimpulse sind, bleibt hier gleichgültig.) Die Zugehörigkeit zum Singulettermsystem läßt also nicht zu, im Normalzustand des Parheliums beide Elektronen als gleichberechtigt zu behandeln. In welcher Weise im einzelnen die beiden Elektronen ihre verschiedene Rolle durchführen, ist bis jetzt ganz unbekannt; wichtige Fingerzeige zur Aufklärung sind aber jedenfalls aus der *Halbzahligkeit* der Quantenzahlen R, K, J und der anomal großen magnetischen Energie von R zu entnehmen.

Das zweite besonders drastische Beispiel für das Versagen der mechanischen Grundprinzipien auch in stationären Quantenzuständen gibt die Multiplettstruktur und speziell der anomale Zeemaneffekt der *Komplexterme*, welche ihren Ursprung ebenfalls der Wechselwirkung mehrerer Elektronen, nämlich eines Leuchtelektrons K und eines Rumpfes vom Drehimpuls $R > ½$ verdanken. Wird der Atomrumpf durch Abtrennen des Leuchtelektrons zum selbständigen Ion, so erweist sich der gesamte Drehimpuls J des letzteren nicht gleich dem R des früheren Rumpfs, sondern um ½ größer!

$$J+ = R + {}^1/_2$$

Die Paradoxie dieses aus der Multiplettstruktur, den Termintervallen und den magnetischen Aufspaltungen allgemein erschlossenen Resultats wird besonders deutlich, wenn man mit *Bohr* die *Zahl der Stellungen* betrachtet, die in einem äußeren Magnetfeld einerseits der Rumpf bei beliebig schwacher Bindung des Leuchtelektrons annehmen kann, und die andrerseits derselbe Rumpf als Ion bei vollkommener Abtrennung des Leuchtelektrons zur Verfügung hat. Die Zahl der Stellungen ist nämlich im ersten Fall gleich $2R$, im zweiten Fall gleich $2J$, d. h. um 1 größer geworden.

$$2J+ = 2R + 1$$

Diese plötzliche Änderung der Zahl der Stellungen beim Übergang von *beliebig* schwacher Bindung zu ganz fehlender Bindung, d. h. also bei einem Prozeß, den man mit beliebiger Annäherung adiabatisch approximiert denken kann, zeigt das Versagen der klassischen Prinzipien in besonders krasser Form.

Da bei festgehaltener äußerer Magnetfeldstärke die höheren Erregungsstufen stets den Bedingungen des *Paschen-Back*-Effekts unterliegen (äußeres Feld stark gegen inneres Feld), könnte man vermuten, daß die obige Vermehrung der Stellungsmöglichkeiten des Rumpfes nicht erst bei völliger Losreißung des Leuchtelektrons, sondern schon vorher beim Übergang von „starker" zu „schwacher" Bindung stattfindet. Dieser Vermutung widerspricht aber der „partielle" *Paschen-Back*-Effekt (z. B. bei Mg nach *Back*), welcher zeigt, daß auch in starkem äußeren Feld, anders gesprochen, bei schwacher Bindung des Leuchtelektrons noch die gleiche Zahl von Stellungsmöglichkeiten des Rumpfes vorliegt, wie bei starker Bindung. Die Anomalität der Aufspaltungsfaktoren g erscheint gegenüber obiger Paradoxie nur wie eine leichte Verletzung der Mechanik in den stationären Quantenzuständen.

Tübingen, den 15. Juli 1923. *A. Landé.*

Botanische Mitteilungen.

Transpiration und Wasserökologie nordwestdeutscher Heide- und Moorpflanzen. Einen weiteren Beitrag zur Frage des Wasserhaushalts der Heide-Moor-Genossenschaft, die in der letzten Zeit hauptsächlich von *Montfort* (s. Ref., Bd. VII u. X) bearbeitet worden ist, liefert *O. Stocker* in einer Abhandlung (Zeitschrift f. Bot. *15*, 1923), deren Wert vor allem darauf beruht, daß sich ihre Ergebnisse auf Transpirationsbestimmungen von eingetopften Pflanzen *am natürlichen Standort* (bei Bremerhaven) gründen. Zum Vergleich wurden verschiedene Pflanzen anderer Pflanzenvereine (Xero-, Meso- und Hygrophyten) herangezogen; die meteorologischen Verhältnisse wurden in genauester Weise registriert. Gleichmäßig ergab sich, daß die Transpiration in erster Linie von dem Sättigungsdefizit der Luft abhängt, während zumeist kein Einfluß von Wind- und Temperaturverhältnissen erkennbar ist. Die Bodenfeuchtigkeit wirkt erst unter-

halb einer ziemlich tiefliegenden Grenze, die in Heide und Moor nur selten erreicht wird, hemmend auf den Transpirationsstrom; eine Hemmung durch Moorwasser, wie *Schimper* sie angenommen hat, konnte *Stocker* in Übereinstimmung mit *Montfort* nicht feststellen. Schon *Montfort* hat diese Tatsache gegen die Theorie der „physiologischen" Trockenheit des Moorbodens ausgewertet. Die Stockersche Arbeit enthält aber eine ganze Reihe weiterer Argumente. Mit besonderen Methoden wurde die Gesamtoberfläche des Blattwerkes berechnet und die Transpirationsgröße pro Flächeneinheit festgestellt. Es erwies sich, daß die Heide- und Moorpflanzen beträchtlich hinter typischen Xerophyten (Cereus) zurückbleiben; das gilt auch für eine so xerophytisch aussehende Form wie Calluna. Erica übertrifft hinsichtlich der Flächeneinheitstranspiration sogar die Buche; Eriophorum vaginatum (scheidentragendes Wollgras) rangiert trotz seiner Rollblätter mit Campanula rotundifolia (rundblättrige Glockenblume); danach sind die Hochmoor- und Heidepflanzen überwiegend als Meso- bzw. Hygrophyten zu bezeichnen. Ebenso erreicht die Gesamttranspiration bezogen auf den Wassergehalt der Pflanze ansehnliche Werte. Erica gibt im Juni täglich das 2,5 fache seines Wasservorrats durch Transpiration ab, Cereus nur $^2/_{100}$. Ganz unerwartete Resultate gab die Berechnung des Quotienten Transpiration : Wurzelgewicht, wobei das Wurzelgewicht mit dem nötigen Vorbehalt als Maß für das Wasseraufnahmevermögen in Rechnung gesetzt wurde. Während nämlich die sommergrünen Moor- und Heidepflanzen (Sumpfdotterblumen, Sumpfveilchen), auf gleiches Wurzelwerk bezogen, etwa gleich stark transpirieren wie Pflanzen mittelfeuchter Standorte, weisen die immergrünen Formen mit Rollblättern von echtem Xerophytenhabitus, wie Erica, Calluna (Heidekraut) und Empetum (Krähenbeere) zwei- bis dreimal so hohe Werte auf. Das steht damit im Zusammenhang, daß die Verkleinerung der Blattfläche hier durch sehr starke Vermehrung der Blattzahl überkompensiert wird. Dadurch ist die transpirierende Gesamtbodenfläche ganz wesentlich gesteigert. Ein Maß dafür bietet die Blattfläche in qcm auf 1 g Wurzelfrischgewicht, die bei der Sumpfdotterblume 0,2, dagegen bei Erica 2,2, bei Empetrum 3,5 und bei Calluna gar 4,3 beträgt. Die Verkleinerung des Einzelblattes, die für die immergrünen Formen bezeichnend ist, betrachtet *Stocker* als Anpassung an die besonders im Gebiet der nordwestdeutschen Heide häufigen Winterstürme, die mit ihren starken Deformationen gleichzeitig starke Wasserverluste seitens der Sprosse herbeiführen und denen die Pflanze dadurch entgegenarbeitet, daß stark flächenartige Blätter vermieden werden. Möglicherweise sind auch die starke Ausbildung der Cuticula und die Rollblätter nicht als Transpirationsschutz, wie man bisher getan, sondern als mechanischer Schutz anzusehen. Daß gerade die nordwestdeutsche Heide so reich an immergrünen Formen ist — auch Stechpalme und Besenginster gehören hierher —, führt *Stocker* darauf zurück, daß auch die verhältnismäßig milden Winter für die Assimilationsarbeit genützt werden sollen. Es wird also von ganz neuen Gesichtspunkten aus eine einheitliche Erklärung des ganzen Erscheinungskomplexes gegeben, der bisher den Ökologen so viel Kopfzerbrechen verursacht hat.

Biologische Untersuchungen über die Peronosporakrankheit. Bei der großen Bedeutung, die dem Rebschutz gerade in der gegenwärtigen Zeit zukommt, ist es zu begrüßen, daß die Bekämpfungsmethoden immer mehr auf eine biologische Grundlage gestellt werden. Bahnbrechend in dieser Hinsicht speziell für die Peronosporakrankheit waren die Untersuchungen von *Istvánffi*, der feststellte, daß die Inkubationszeit (d. h. die Zeit von der Infektion bis zum sichtbaren Ausbruch der Krankheit) in Ungarn zwischen 15—18 Tagen (Mai) und 5—6 Tagen (Juli) schwankt, und daß der Krankheitserreger zu seinem Gedeihen mindestens zwei stärkere Niederschläge bedarf, den ersten zum Eindringen in die Pflanze, den zweiten, um die bis zum Ausbruch erforderliche Entwicklung hinter sich zu bringen. Diese Daten liegen dem vom badischen Weinbauinstitut ausgearbeiteten sogenannten Inkubationskalender zugrunde, durch den das Spritzen im ganzen Lande auf Grund meteorologischer Beobachtungen von dieser Zentrale aus geregelt wird. „Wenn man auf die stärkeren Regenfälle bei warmer Temperatur (über 15 ° C) achtet und von dem Zeitpunkt des Niederschlages die für die betreffende Jahreszeit festgestellte Inkubationszeit hinzurechnet, kann man vorausbestimmen, wann die Peronospora hervorbrechen wird, vorausgesetzt, daß die Blätter nach Ablauf der Inkubationszeit naß werden. Das Spritzen hat dann vor Ablauf der Inkubationszeit zu erfolgen" (*K. Müller*, Jahresber. d. Ver. f. angew. Bot. *16*, 1918). Die Abweichungen der Inkubationszeiten in den verschiedenen Monaten stehen nun in erster Linie mit den Temperaturverhältnissen in Zusammenhang; da diese aber auch, unabhängig von der Jahreszeit, gewissen Schwankungen unterlegen sind, so läßt sich die Methode noch verfeinern, wenn man die Abhängigkeit der Inkubationszeit von der Temperatur bestimmt. Dem Zweck dient eine Untersuchung von *K. Müller* und *R. Rabanus* (Weinbau und Kellerwirtschaft *2*, 1923), in der die auf Grund ausgedehnter Infektionsversuche gewonnenen Daten zu einer „Inkubationskurve" zusammengestellt werden. Ausbruch der Krankheit erfolgt zwischen Temperaturen von 13 und 30 ° C. Bei 13 ° beträgt die Inkubationszeit ca. 12 Tage, sie sinkt dann bis 4 Tage (24 ° C) und steigt von hieraus wieder an. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen läßt sich also der Spritztermin noch näher präzisieren. Freilich deuten gewisse Beobachtungen darauf hin, daß die Inkubationskurve während der Saison eine Verschiebung erleidet derart, daß die Inkubationszeiten sich mehr und mehr verkürzen. Das ließe sich sehr leicht derart deuten, daß die Virulenz mit der Zahl der Infektionen zunimmt, wie dies für viele Bakterien feststeht. Die Bedeutung all dieser biologischen Versuche liegt darin, daß zu häufiges und zu verkehrter Zeit angebrachtes Spritzen vermieden wird.

Stark.

Astronomische Mitteilungen.

Als **Mitteilungen der Universitätssternwarte Innsbruck** Nr. 1[1]) ist eine Arbeit von *A. Scheller* erschienen, welche die Ergebnisse einer Längenbestimmung behandelt. Es ist für den Referenten, der an diesem Institute *A. Prey* die erste Einführung in die Astrophysik zu verdanken hatte, eine liebe Aufgabe, von dieser Sternwarte zu berichten. In Innsbrucks Umgebung, über der Zone des Talnebels — in idealer Lage, wie *Scheller* hervorhebt — hat sie *E. von Oppolzer* hingestellt. Man muß stets mit Wehmut des Schicksals dieses

[1]) Ak. d. Wiss. Wien, Sitz.-Ber. Math.-Nat. Kl. Abt. IIa, *131*. Bd., Heft 6 u. 7.

Mannes gedenken, der voll sprühender Gedanken und edler Denkungsart, ein echter *Oppolzer*, so früh der Wissenschaft entrissen wurde, noch ehe er sich seines Werkes erfreuen konnte.

Das Hauptinstrument, dessen Bild auch in *Graffs* „Astrophysik" Eingang gefunden hat, ist ein schöner 40-cm-Spiegel von Zeiß (1 : 2,5). Beiderseits je ein photographisches 80-mm-Objektiv (1 : 10); als Leitfernrohr dient ein 7,5-Zöller. Die Beobachtungen für die vorliegende Untersuchung sind von dem derzeitigen Direktor Prof. *Scheller* und Dr. *Oberguggenberger* am Schäfflerschen Meridiankreise (108 mm Öffnung, 1150 mm Brennweite) angestellt worden. Nach dem Vorgange bei der Längenbestimmung Paris—Washington u. a. wurden hier drahtlose Zeitzeichen mit Erfolg herangezogen. Der Empfangsapparat, ein einfacher Primärempfänger mit Detektor, ist auf der Sternwarte selbst hergestellt worden. Die Gesamtlänge der Antenne beträgt 240 m. Die größere Schärfe der Nauener Punktsignale gegenüber den Pariser war für die Wahl der ersteren maßgebend. Dies gilt natürlich für das Pariser „Onogo"-Signal; Referent würde für die Zwecke einer Längenbestimmung das Pariser Koinzidenzsignal vorziehen, das ja schon seiner Natur nach als das geeignetste erscheint. *Scheller* findet den m. F. der einzelnen Zeitempfänge zu $\pm 0{,}02_s$, trotz des etwas gezwungenen Vorganges: Einschätzen der Radiopunktsignale in die Zehntel eines „Dreizehnschlägers", dessen Koinzidenzen mit der Hauptuhr nachher mehrmals beobachtet wurden. Der Fehler der persönlichen Auffassung der Zeiten hätte leicht mit Doppeltelephon durch gleichzeitige Aufnahme zweier Beobachter ausgeschaltet werden können; das Ideal wäre natürlich Schreibempfang am Chronographen. — Der ermittelte Gang der Hauptuhr Howhü ist nicht sehr günstig. Die lokalen Zeitbestimmungen wurden an 15 Abenden mit durchschnittlich 2 Pol- und 8 Zeitsternen durchgeführt. Die schließlich gewonnenen Werte für den Längenunterschied zeigen untereinander eine sehr befriedigende Übereinstimmung. Es ergab sich als Endwert $\lambda = +45^m 31^s{,}448 \pm 0^s{,}050$. Werden vier stärker abweichende Werte ausgeschlossen, so findet man $\lambda = +45^m 31^s 425 \pm 0{,}023$.

Abgesehen von einer ihrer Natur nach unsicheren Längenbestimmung aus Sonnenfinsternisaufnahmen, lag aus älterer Zeit ein Wert von $+45^m 32^s{,}36$ vor, den *Oppolzer* aus dem Stadtplane durch Anschluß an einen Punkt des Katasters von 1850 erhalten hat. Diesen Wert kann man natürlich nur als angenähert bezeichnen. Immerhin wäre es doch wünschenswert, den Ursachen der vorliegenden enormen Differenz nachzugehen. Die aus dem Plane entnommene rohe Distanz war nämlich 1015 m, der neue Wert gibt eine Lage westlich vom Katasterpunkt von 1304 m. Es liegt also eine Abweichung von 289 m vor. Ein Fehler der Triangulierung in solchem Ausmaße erscheint fast undenkbar, aber selbst auch ein so großer Übertragungsfehler aus dem Stadtplane. Ein neuer geodätischer Anschluß wäre interessant, auch mit dem Nebenzwecke, nachzusehen, ob Innsbruck an der Westwanderung teilnimmt, die *M. Schmidt*[2]), wie Referent glaubt, ziemlich einwandfrei für das bayerische Alpenland nachgewiesen hat. Bei dieser Westwanderung handelt es sich natürlich um bedeutend geringere Beträge. Immerhin war der maximale Wert 2,5 m für Roggenburg.

[2]) Akad. d. Wiss. München, Sitz.-Ber. Juni 1920.

Die funkentelegraphischen Zeitsignale. Seit einiger Zeit werden an der Wiener Sternwarte drahtlose Zeitsignale aufgenommen. Im Anschluß an die oben besprochene Arbeit sei hier einigen aus der Praxis sich ergebenden Erwägungen in Kürze Raum gegeben:

1. Das französische „Onogo"-Signal von $10^h 25^m$ (M. E. Z.) gibt, wie schon *Scheller* hervorgehoben hat, bedeutend unschärfere Punkte, als das Nauener, ist daher viel unsicherer aufzufassen und scheint auch sonst nicht sehr verläßlich zu sein. Besser ist das alte Signal $11^h 45^m$ von Paris. Hier sind die Punkte schärfer, doch hat man bei diesem halbautomatischen Signal nur drei verläßliche Vergleichspunkte. Bei Nauen machen wir aber in zwei Minuten 13 Uhrvergleiche. Nimmt man die Minute mit den „x" dazu, so hat man, wie z. B. *Hartwig*[3]) u. a., bis zu 28 Vergleiche.

2. Der Nachteil aller dieser Signale besteht darin, daß ihr Fehler vorerst unbekannt ist und erst nach längerer Zeit veröffentlicht wird. Die Abweichung des Signals von Nauen wird u. a. in Potsdam und Hamburg beobachtet, die Beobachtungen der Seewarte werden im Beob. Zirk. der Astronomischen Nachrichten nach geraumer Zeit für einen längeren Zeitabschnitt auf einmal veröffentlicht. Dieser Vorgang wird sich in Zukunft nicht aufrecht erhalten lassen. Neben der späteren Publikation *muß der Fehler auch am selben Tage funkentelegraphisch mitgeteilt werden.* Dies kann analog wie bei dem unten zu besprechenden Pariser Koinzidenzsignal wohl schon nach einer halben Stunde geschehen. Hamburg würde sogleich nach Auswertung der Chronographenstreifen das Resultat nach Nauen telephonieren und die Radiostation gäbe etwa Folgendes mit langsamen Zeichen: P. O. Z. Zeitzeichen Korrektion plus 013=== plus 013=== plus 013===, also hier im Beispiel Signal um $0^s{,}13$ Sekunden zu spät. Dann wird das Zeichen praktisch unmittelbar bedeutungsvoll. Man muß ja bedenken, daß in einigen Jahren sicher jede deutsche Sternwarte eine Radiostation haben wird.

3. Wie in der vorhergehenden Besprechung erwähnt, erscheint dem Referenten für Längenbestimmungen nur ein Koinzidenzsignal als einwandfrei. Der Eiffelturm gibt ein solches auf Welle 2600 m um 11 und 23^h. Die Koinzidenzen zwischen den Pariser Signalen und der eigenen Uhr lassen sich mit außerordentlicher Schärfe feststellen. Bei einiger Übung kann man den m. F. der Signalabnahme unter $0^s{,}01$ halten. Die mit Extrapolation gefundenen Zeiten für den 1. und 300. Punkt des Signals gibt Paris dann mit langsamen, leicht aufnehmbaren Zeichen um $11^h 3^s{,}5^m$ bzw. $28^h 38^m$.

4. Um 23^h gibt auch Moskau ein Koinzidenzsignal, das mit unserer bescheidenen provisorischen Anlage sehr deutlich aufzunehmen ist. Leider werden im Gegensatz zu Paris die Korrektionen nachher mit solcher Geschwindigkeit abgespielt, daß sie nur von geübten Telegraphisten aufzunehmen sind. Hierin könnte Abhilfe geschaffen werden.

5. Außer diesen Koinzidenzsignalen gibt es noch solche auf Welle 15 500 um 9^h von Lyon und auf Welle 18 940 um 20^h von Lafayette. Also täglich vier französische und ein russisches *wissenschaftliches* Zeitsignal und kein deutsches! *Es muß ein Nauener Koinzidenzsignal in nächster Zeit eingeführt werden,* zumindest aus dem Grunde, um den kleinen Stationen, die nur Nauen erreichbar haben, ein Koinzidenzsignal zu verschaffen! *W. E. Bernheimer.*

[3]) Himmelswelt *XXXIII*, 37.

Herausgeber und verantwortlicher Schriftleiter: Dr.-Ing. e. h. *Dr. Arnold Berliner*, Berlin W 9.
Verlag von Julius Springer in Berlin W 9. — Druck von H. S. Hermann & Co. in Berlin SW 19

Verlag von Julius Springer in Berlin W9

Die Wasserstoffionen-Konzentration, ihre Bedeutung für die Biologie und die Methoden ihrer Messung. Von Dr. *Leonor Michaelis*, a. o. Professor an der Universität Berlin. Zweite, völlig umgearbeitete Auflage. In drei Teilen. Teil I: Die theoretischen Grundlagen. Mit 32 Textabbildungen. (XII, 262 S.) 1922. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, Bd. 1.) GZ. 8,8; gebunden GZ. 11.

PH-Tabellen, enthaltend ausgerechnet die Wasserstoffexponentwerte, die sich aus gemessenen Millivoltzahlen bei bestimmten Temperaturen ergeben. Gültig für die gesättigte Kalomel-Elektrode. Von Professor Dr. *Arvo Ylppö*, Helsingfors (Finnland). Zweite, unveränderte Auflage. (Unveränderter Neudruck) (IV, 75 S.) 1922. GZ. 2,8

Der Gebrauch von Farbenindicatoren. Ihre Anwendung in der Neutralisationsanalyse und bei der colorimetrischen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration. Von Dr. *J. M. Kolthoff*, Konservator am Pharmazeutischen Laboratorium der Reichs-Universität Utrecht. Mit 7 Textabbildungen und 1 Tafel. (IV, 144 S.) 1921. GZ. 4,5

Praktikum der physikalischen Chemie, insbesondere der Kolloidchemie für Mediziner und Biologen. Von Dr. med. *Leonor Michaelis*, a. o. Professor an der Universität Berlin. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 40 Abbildungen. (VIII, 183 S.) 1922. GZ. 5

Mikrobiologisches Praktikum. Von Prof. Dr. *Alfred Koch*, Direktor des Landwirtschaftlich-Bakteriologischen Instituts der Universität Göttingen. Mit 4 Textabbildungen. (VIII, 110 S.) 1922. GZ. 3,6

Physiologisches Praktikum. Chemische, physikalisch-chemische, physikalische und physiologische Methoden. Von Prof. Dr. *Emil Abderhalden*, Geheimer Medizinalrat, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität zu Halle a. S. Dritte, neubearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 310 Textabbildungen. (XII, 350 S.) 1922. GZ. 11

Die Abderhaldensche Reaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises von auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermenten. Von Professor Dr. med. et phil. h. c. *Emil Abderhalden*, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. (Fünfte Auflage der „Abwehrfermente".) Mit 80 Textabbildungen und 1 Tafel. (XXII, 356 S.) 1922. GZ. 11

Einfaches pharmakologisches Praktikum für Mediziner. Von *R. Magnus*, Professor der Pharmakologie in Utrecht. Mit 14 Abbildungen. (VIII, 51 S.) 1921. Mit Schreibpapier durchschossen. GZ. 2

Die Grundzahlen (G.Z.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Handbuch der experimentellen Pharmakologie

Bearbeitet von bekannten Fachmännern

Herausgegeben von

A. Heffter,

Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin

Soeben erschien der erste Band

Mit 127 Textabbildungen und 2 farbigen Tafeln. (IV, 1296 S.)

GZ. 48 — Fürs Ausland 56 Schweizer Franken.

Inhaltsverzeichnis:

J. Bock-Kopenhagen: **Das Kohlenoxyd.** (Mit 10 Textabbildungen.)

A. Loewy-Davos: **Kohlensäure.** (Mit 2 Textabbildungen.)

J. Bock-Kopenhagen: **Das Stickstoffoxydul.**

M. Kochmann-Halle: **Inhalationsanaesthetica.** (Mit 11 Textabbildungen.)

M. Kochmann-Halle: **Alkohol.** (Mit 24 Textabbildungen.)

M. Kochmann-Halle: **Schlafmittel.** (Mit 3 Textabbildungen.)

M. Kochmann-Halle: **Theorie der Wirkung der Narkotica aus der Alkoholreihe** (Theorie der Narkose). (Mit 1 Textabbildung.)

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.: **Ammoniak und Ammoniumsalze.** (Mit 4 Textabbildungen.)

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.: **Ammoniakderivate (Hydroxylamin, Hydrazin). Aliphatische Amine und Amide, Aminosäuren.** (Mit 6 Textabb.)

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.: **Quartäre Ammoniumverbindungen und Körper mit verwandter Wirkung (ausschließlich Muscarin und quartäre Farbstoffammoniumbasen).** (Mit 12 Textabbildungen.)

H. Fühner-Leipzig: **Die Muscaringruppe.** (Mit 12 Textabbildungen.)

H. Fühner-Leipzig: **Die Guanidingruppe.** (Mit 3 Textabbildungen.)

Reid Hunt-Boston: **Cyanwasserstoff, Nitrilglucoside, Nitrile, Rhodanwasserstoff, Isocyanide.**

Arthur R. Cushny-Edinburgh: **Die Nitritgruppe.** (Mit 11 Textabbildungen.)

J. Pohl-Breslau: **Toxische Säuren der aliphatischen Reihe.** (Mit 10 Textabbildungen.)

A. Ellinger-Frankfurt a. M.: **Aromatische Kohlenwasserstoffe, Phenole, Aromatische Säuren, Aromatische Alkohole, Aldehyde, Ketone, Chinone, Nitroverbindungen.**

E. Rohde-Heidelberg†: **Aromatische Monamine.**

G. Joachimoglu-Berlin: **Diamine der Benzolreihe.**

E. Rohde-Heidelberg†: **Pyrazolonabkömmlinge.** (Mit 5 Abbildungen.)

R. Gottlieb-Heidelberg: **Die Camphergruppe.** (Mit 13 Textabbildungen.)

H. Fühner-Leipzig: **Die Gruppe der organischen Farbstoffe.** (Mit 2 Tafeln.)

Früher erschien der zweite Band: I. Hälfte

Pyridin, Chinolin, Chinin, Chininderivate. — Cocaingruppe, Yohimbin. — Curare und Curarealkaloide. — Veratrin und Protoveratrin. — Aconitingruppe. — Pelletierin. — Strychningruppe. — Santonin. — Pikrotoxin und verwandte Körper. — Apomorphin, Apocodein, Ipecacuanha-Alkaloide. — Colchicingruppe. — Purinderivate.

Mit 98 Textabbildungen. (598 S.) 1920

GZ. 21 — Fürs Ausland 24 Schweizer Franken.

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zurzeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9 — Verantwortlich für den Anzeigenteil Ch. Louke, Berlin W. — Druck von H. S. Hermann & Co., Berlin SW 19, Beuthstraße 8.